

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1968

N°

THÈSE

997

POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

HESSE Jean-Claude,

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris.

Né le 26 Janvier 1927, à Paris (8°)

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DU SYNDROME DE CONN.

Président : Mr. P. MILLIEZ, Professeur.

DUPUYTREN-COPY

9, Rue Dupuytren

Paris (6°)

1968

ANNÉE 1968

N°

THÈSE

POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

HESSE Jean-Claude,

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris.

Né le 26 Janvier 1927, à Paris (8^e)

Présentée et soutenue publiquement le

**CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DU SYNDROME DE CONN.**

Président : Mr. P. MILLIEZ, Professeur.

DUPUYTREN-COPY

9, Rue Dupuytren

Paris (6^e)

1968



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T.), BENARD (H.), BERNARD (E.),
 BINET (L.), BULLIARD (H.), CATHALA (J.), CHABROL (E.),
 CHAILLEY-BERT (P.), CHEYMOL (J.), COSTE (F.), DEBRE
 (R.), DECHAUME (M.), GALLIARD (H.), GAUDARD d'ALLAI-
 NES (F. de), GENNES (L. de), GIROUD (A.), HAZARD (R.),
 HEUYER (G.), LACOMME (M.), LAMY (M.), LAROCHE (G.),
 LELONG (M.), LEVY (Mlle J.), LEVY-SOLAL (E.), LIAN
 (C.), MADURO (R.), MARCHAL (G.), MATHIEU (P.), MONOD
 (R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.), PASTEUR VALLERY-
 RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D.), PIEDELIEVRE (R.), QUENU
 (J.), RENARD (G.), SENEQUE (J.), STROHL (A.), TANDON
 (L.), TURPIN (R.), VERNE (J.).

DOYEN Georges BROUET

1er ASSESSEUR..... Daniel BARGETON

2me ASSESSEUR..... Jean GOSSET

PROFESSEURS :

A. - CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
-	HUARD (P.)
- à titre personnel	CABROL (Ch.)
- - -	OLIVIER (G.)
Anatomie et Cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
- à titre personnel	NEZELOF (Ch.)
- - -	ORCEL (L.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
- - -	DESGREZ (P.)
- - -	POLONOVSKI (J.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
- à titre personnel	CARTIER (P.)
- - -	DREYFUS (J.-Cl.)

MM.

Biologie médicale, à titre personnel	BOURLIERE (F.)
- - - - -	HARTMANN (L.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
- - - - -	DJOURNO (A.)
- - - - -	DOGNON (A.)
- à titre personnel	KELLERSHOHN (L.)
- - - - -	GOUGEROT (L.)
- - - - -	ROUCAYROL (J.-Cl.)
Cancérologie expérimentale	MATHE (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histologie et Embryologie	COUJARD (R.)
- - - - -	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
- à titre personnel	RACADOT (J.)
Microbiologie	FASQUELLE (R.)
Bactériologie et Virologie	TOURNIER (P.)
- à titre personnel	BARBIER (P.)
Parasitologie	LARIVIERE (M.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
- à titre personnel	LOEPER (J.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
- - - - -	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
- - - - -	MALMEJAC (J.)
- - - - -	PARROT (J.)
- à titre personnel	DEJOURS (P.)
Physiologie et biologie appliquée aux sports	SCHERRER (J.)

B. - CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

1° - MÉDECINE

Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale, droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie médicale	BUGE (A.)
- - - - -	BRICAIRE (H.)

MM.

Pathologie médicale.....	CORNET (A.)
- - - - -	HOUSSET (E.)
- - - - -	LAROCHE (Cl.)
- à titre personnel.....	AZERAD (E.)
- - - - -	BOUR (H.)
- - - - -	BROCARD (H.)
- - - - -	CAROLI (J.)
- - - - -	FACQUET (J.)
- - - - -	LAMBLING (A.)
- - - - -	LAUNAY (Cl.)
- - - - -	PAYET (M.)
- - - - -	PERRAULT (M.)
- - - - -	SIGUIER (F.)
- - - - -	WORMS (R.)
- - - - -	BOUVIER (J.)
Pathologie respiratoire.....	TURIAF (J.)
Pathologie et Thérapeutiques générales.....	MAURICE (P.)
Thérapeutique.....	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée.....	MARCHE (J.)

CHAIRES de CLINIQUES :

Clinique cardiologique (Boucicaut).....	LENEGRE (J.)
- - - (Broussais).....	SOULIE (P.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis).....	DUPERRAT (F.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis).....	DEGOS (R.)
Clinique endocrinologique (Pitié).....	DECOURT (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard).....	MOLLARET (P.)
- à titre personnel.....	BASTIN (R.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne).....	DELAY (J.)
- à titre personnel (neuro- psychiatrie).....	PICHOT (P.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière).....	CASTAIGNE (P.)
Clinique neurologique (Salpêtrière).....	GARCIN (R.)
- à titre personnel.....	LHERMITTE (F.)
Clinique de neuro-psychiatrie infan- tile (Salpêtrière).....	MICHAUX (L.)
Clinique des maladies du sang (Broussais).....	BERNARD (J.)

Clinique des maladies du sang	
à titre personnel (hématol.)	ANDRÉ (R.)
-	BOUSSER (J.)
-	DREYFUS (B.)
(Bicêtre	DEPARIS (M.)
(Broussais	MILLIEZ (P.)
(Cochin	PEQUIGNOT (H.)
(Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
Cliniques médicales (Pitié	DREYFUS (G.)
(Saint-Antoine	BOUDIN (G.)
(	CONTE (M.)
(	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale propédeutique	
(Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique thérapeutique médicale	
(Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique et séméiologie médicales	
(Antoine-Chantin)	DOMART (A.)
Séméiologie médicale (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
- (Pitié)	RAMBERT (P.)
- (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Clinique d'Hydrologie et de Climato-	
logie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
- à titre personnel	GIBERTON (A.)
Clinique médico-sociale du diabète	
sucré et des maladies métaboliques	
(Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J.)
- à titre personnel	RICHET (G.)
-	CROSNIER (J.)
Clinique de génétique médicale	
(Enfants-Malades)	ROYER (P.)
Clinique des maladies des enfants	
(Enfants-Malades)	MOZZICONACCI (P.)
Clinique médicale infantile et de	
pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	BRISAUD (H.)
- à titre personnel	LESOBRE (R.)
Clinique de pédiatrie et de puéricul-	
ture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Hygiène et clinique de la première	
enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
- à titre personnel	POLONOVSKI (Cl.)

MM.

Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)	BROUET (G.)
- à titre personnel	KREIS (B.)
- - -	MEYER (A.)
Clinique de rééducation motrice	GROSSIORD (A.)
Electroradiologie	LEDOUX-LEBARD (M.)
-	LEFEBVRE (J.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
- à titre personnel	FISCHGOLD (H.)
- - -	TUBIANA (M.)
- - -	CHERIGIE (E.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	DELBARRE (F.)
Clinique rhumatologique (Lariboisière)	SEZE (S. de)
Clinique toxicologique (Fernand-Widal)	GAULTIER (M.)

2°- CHIRURGIE

Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
- - -	KUSS (R.)
- - -	N...
- à titre personnel	RAMADIER (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	MORIN (P.)
Technique chirurgicale et chirurgie expérimentale	MONSAINGEON (A.)

CHAIRES de CLINIQUES :

Clinique carcinologique (Gustave-Roussy)	DENOIX (P.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
- à titre personnel	BREHANT (J.)
(Beaujon)	LORTAT-JACOB (J.-L.)
(-)	BAUMANN (J.)
(Cochin)	LEGER (L.)
(Hôtel-Dieu)	PATEL (J.)
(Saint-Antoine)	GOSSET (J.)
(Salpêtrière)	SICARD (A.)
(Tenon)	OLIVIER (Cl.)
Cliniques chirurgicales	

MM.

Clinique thérapeutique chirurgicale	
(Vaugirard)	ROUX (M.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	
(Broussais)	POILLEUX (F.)
- (Saint-Louis)	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale orthopédique et	
traumatologique (Cochin)	MERLE D'AUBIGNE (R.)
- (Foch)	PADOVANI (P.)
- (Beaujon)	CAUCHOIX (J.)
Clinique traumatologique et orthopé-	
dique (Raymond-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique de chirurgie infantile et	
orthopédique (Enfants-Malades)	FEVRE (M.)
- à titre personnel	CHIGOT (P.-L.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire	
(Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique	
(Laënnec)	MATHEY (J.)
- à titre personnel	GAUDARD D'ALLAINES (Cl.de)
Clinique chirurgicale et gynécologi-	
que (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique obstétricale (Baudelocque)	LEPAGE (F.)
- (Saint-Antoine)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologi-	
que (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
- à titre personnel	LEBEAU (J.)
Clinique ophtalmologique (Cochin)	BREGAT (P.)
- (Hôtel-Dieu)	OFFRET G.
Clinique oto-rhino-laryngologique	
(Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	CERNEA (P.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
- (Necker)	COUVELAIRE (R.)

C. - PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.

Anatomie	GILLOT (El.)
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Bactériologie	LE MINOR (L.)

MM.

	(CARTIER (P.)
Biochimie médicale	(GONNARD (P.)
	(NORDMANN (J.)
Chirurgie	(CORBONNET (G.)
	(BESSIS (M.)
Hématologie	(BILSKI-PASQUIER (G.)
	(BLANCHER (G.)
Hygiène	(CURRE-HURST (Mme L.)
	(CECCAL (P.)
Médecine légale	(HADENGUE (A.)
	(FOURNIER (E.)
Médecine générale	AUSSANNAIRE (M.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Pédiatrie	ROSSIER (A.)
	(COURSAGET (J.)
Physique médicale	(GREMY (F.)
	(PELLERIN (P.)
	(DURAND (J.)
Physiologie	(GIRARD (Fr.)
	(HUGELIN (A.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
Pharmacologie	SCHMITT (H.)

D. - PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

MM.

Pathologie chirurgicale RUDLER (J.) Pr. s. ch.

E. - PROFESSEURS ASSOCIÉS

MM.

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiolo- gie	SCHWARTZ (D.)
Néphrologie	MAXWELL (M.)

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE,

qui me fit faire mes premiers
pas sur ce chemin de la
Médecine.

A MON PÈRE,

dont la vocation médicale
admirable, le désintéresse-
ment total et l'intérêt
passionné, hérité de l'Inter-
nat, pour tout nouveau progrès,
m'ont marqué pour toujours.

Au Docteur Hélène AUBIN-HESSE,

avec ma filiale tendresse.

A mon ami, Joël MENARD,

A qui ce travail doit tant.

En témoignage de mon affectueuse admiration.

A mon Maître et Président de Thèse,

Le Professeur Paul MILLIEZ,

Professeur de Clinique médicale
à la Faculté de Médecine de Paris

Médecin de l'Hôpital Broussais

Au cours de ces années pendant lesquelles vous m'avez offert la richesse de votre enseignement, vous m'avez permis de découvrir cette médecine de progrès que vous professez, tout en m'amenant à cet exceptionnel respect de l'Homme qui vous anime.

Qu'il me soit permis de vous exprimer ici mon admiration, ma profonde reconnaissance, la fierté que je ressens à être de vos élèves, et ma très respectueuse affection.

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX :

Externat

Monsieur le Docteur Sylvain BLONDIN

Monsieur le Professeur André SICARD

Monsieur le Professeur René CACHERA, in Memoriam.

Internat

Monsieur le Professeur Michel CONTE

Madame le Docteur Thérèse BERTRAND-FONTAINE

Monsieur le Professeur Julien MARIE

Monsieur le Professeur Lucien de GENNES

Monsieur le Professeur Jean BERNARD

Monsieur le Professeur PASTEUR VALLERY-RADOT

Avec ma très profonde gratitude
pour le bienveillant et précieux
enseignement qu'ils m'ont pro-
digué.

Au Professeur Agrégé Philippe MEYER

Qui m'a fait profiter sans
limite de son passionnant
savoir,

En témoignage de mon affec-
tueuse reconnaissance.

Au Professeur Agrégé Didier FRITEL

Au Professeur Agrégé Gilbert LAGRUE

Au Professeur Agrégé Philippe TCHERDAKOFF

Au Professeur Agrégé Jean BARIETY

Qui m'ont si souvent apporté
le précieux appui de leur
amitié,

En témoignage de ma très
réelle gratitude.

Aux Chefs de Clinique - Assistants du Service :

- le Docteur Paul BEUVE-MERY
- le Docteur Jean-Pierre FENDLER
- le Docteur Jean-Marie IDATTE
- le Docteur Michel SAFAR
- le Docteur Bertrand WEIL

Votre équipe, si solidement unie par un même esprit, incarne de façon exemplaire cette médecine nouvelle, dont les responsabilités, tant techniques que morales, sont chaque jour plus complexes et plus lourdes à assumer.

Elles sont à la source de cette toujours plus grande espérance dont vous êtes à la fois les artisans et les messagers.

Je dois à notre amitié d'en témoigner.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU SYNDROME DE CONN

— ~~CONFIDENTIAL~~ —

P L A

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100

Page

I- HISTORIQUE et DESCRIPTION CLASSIQUE.	21
A- Hypertension artérielle.	22
B- Symptômes musculaires.	23
C- Symptômes rénaux.	25
D- Signes biologiques :	27
- Hypokaliémie et déplétion potassique.	27
- Alcalose métabolique.	28
- Modifications de la natrémie.	29
- Diurèse.	29
- Fonctions rénales.	30
- Hyperaldostéronurie.	30
- Excrétion des autres cortico- stéroïdes.	32
E- Signes radiologiques.	32
F- Caractères anatomo-pathologiques.	33
II- ETUDE DE SIX CAS DE SYNDROME DE CONN.	34
III- TECHNIQUES D'INVESTIGATION PLUS FINES.	59
A- Intérêt des tests ACTH et dexaméthasone.	59
B- Intérêt de la mesure du volume plasmatique.	61
C- Intérêt de l'étude du système rénine-angiotensine.	62

D- Investigations apparentées indirectes.	66
IV- L'HYPOTHESE DE CONN.	69
V- CONCLUSIONS.....	75
VI- BIBLIOGRAPHIE.	79

INTRODUCTION

S'il est vrai qu'un traitement médical permanent, bien conduit et très régulièrement suivi, permet actuellement de contrôler de façon efficace la plupart des hypertensions artérielles, seule la découverte d'une étiologie chirurgicalement curable offre une possibilité de guérison définitive.

C'est parmi ces hypertensions artérielles chirurgicalement curables que se range l'hyperaldostéronisme primaire dû à un adénome cortico-surrénalien, ou syndrome de CONN.

La relative rareté de cette maladie nous a conduit à préciser à nouveau ses caractères cliniques et biologiques, en reprenant dans ce travail l'étude de six cas récents de syndrome de Conn observés dans le Service du Professeur Paul MILLIEZ, à l'Hôpital Broussais, entre 1963 et 1968.

Les variations assez fréquentes de la symptomatologie clinique doivent être bien connues, car elles exposent à méconnaître la maladie.

Elles confèrent, en outre, une valeur diagnostique majeure à certains examens biologiques : leur confrontation doit permettre de porter ce diagnostic avec une quasi-certitude, avec la sanction chirurgicale qu'il comporte. Elle doit permettre aussi d'éviter une exploration chirurgicale inutile sur les surrénales, à laquelle pourrait exposer une confusion avec les beaucoup plus fréquents hyperaldostéronismes secondaires.

= I =

HISTORIQUE ET DESCRIPTION CLASSIQUE

En 1955, J.W. CONN (17) publiait, sous forme d'une entité clinique et biologique, le premier cas d'hyperaldostéronisme primaire.

La malade de l'Hôpital d'Ann Arbor présentait un syndrome très particulier, associant des crises de faiblesse musculaire et de spasmes tétaniques, une polyurie et une hypertension artérielle modérée.

Les explorations biologiques découvraient un bilan potassique constamment négatif, une hypernatrémie et une alcalose à la fois plasmatique et urinaire. Le taux des 17-cétostéroïdes et des 17-OH demeurait normal dans les urines, où fut mis en évidence un facteur de rétention sodée que CONN rapprocha de l'aldostérone, isolée depuis 1953.

Cette hypothèse conduisit à l'intervention, qui permit de découvrir un adénome de la cortico-surrénale. Son exérèse amena la guérison de la patiente.

Très vite, les observations d'hyperaldostéronisme primaire se multiplièrent, permettant à CONN, en 1963, de préciser, à partir d'une statistique portant sur 135 cas, les grands traits classiques de l'affection (22)(23) que nous rappellerons d'abord, avant d'en aborder l'étude critique à la lumière d'observations plus récentes.

Des 135 cas étudiés dans cette statistique, il

ressort que l'hyperaldostéronisme primaire est essentiellement une maladie de l'âge adulte : elle atteint 98 sujets entre 30 et 50 ans, soit 78 %, se montrant deux fois plus fréquente chez la femme que chez l'homme (98 contre 37).

En deçà et au-delà de cette tranche d'âge, elle apparaît comme beaucoup plus rare : 23 patients avaient moins de 30 ans, dont 4 seulement au-dessous de 20 ans. De même, 18 patients avaient plus de 50 ans, dont 8 seulement étaient âgés de plus de 60 ans.

Selon cette statistique, la symptomatologie clinique de la maladie, dans son aspect le plus habituel, comporte :

- une hypertension artérielle,
- des manifestations musculaires,
- des signes rénaux.

A - HYPERTENSION ARTÉRIELLE.

L'hypertension artérielle constitue le signe capital de l'hyperaldostéronisme primaire, présent dans 100 % des observations colligées par CONN.

Pratiquement toujours initiale, elle peut demeurer isolée pendant des années (6 %).

Typiquement, cette hypertension artérielle systolo-diastolique est modérée et bénigne, tant qu'elle n'est pas compliquée de retentissement cardio-vasculaire ou rénal : la systolique est comprise entre 170 et 200 mm. Hg, la diastolique entre 90 et 130. Même dans les cas où l'hypertension artérielle déjà ancienne s'associait à une athérosclérose importante, alors que les chiffres de la pression diastolique pouvaient atteindre 160 mm, jamais CONN n'a trouvé de signes évolutifs d'hypertension artérielle maligne.

Cette hypertension artérielle typiquement modérée est bien tolérée ; sa symptomatologie subjective est réduite en règle à quelques céphalées, présentes d'ailleurs seulement dans 50 % des cas. Le retentissement cardiaque est discret, limité à une cardiomégalie modérée avec hypertrophie ventriculaire gauche, découverte dans 41 % des observations.

Mais l'interprétation de ce retentissement cardiaque est délicate, comme le sera aussi celle du retentissement rénal, car la déplétion potassique, à elle seule, est susceptible d'entraîner un certain degré d'insuffisance myocardique et des troubles électrocardiographiques, pas toujours évocateurs de leur étiologie métabolique.

Enfin, le retentissement vasculaire, principalement apprécié sur l'état du fond d'oeil, se traduit dans 50 % des cas par une rétinopathie allant du stade I au stade III, sans jamais de rétinopathie au stade IV, avec oedème papillaire.

Ainsi, l'hypertension artérielle de l'hyperaldostéronisme primaire est, elle, apparue d'abord comme une hypertension artérielle modérée et bien tolérée. Nous verrons plus loin qu'en réalité, ce n'est pas toujours le cas.

B - SYMPTÔMES MUSCULAIRES.

Les uns revêtent un caractère déficitaire, les autres témoignent d'une hyperexcitabilité musculaire.

1 - Manifestations déficitaires.

C'est avant tout la faiblesse musculaire qui, selon la statistique de CONN (22), paraît le signe clinique le plus important et le plus fréquent de

l'affection après l'hypertension artérielle.

Présente dans 73 % des cas de la statistique de 1963, elle se traduit par une diminution objective de la force musculaire, cependant que la sensation subjective de fatigue paraît moins fréquente (19 %).

Cette faiblesse musculaire est permanente. Quoique souvent plus nette aux membres inférieurs, elle est cependant globale et non systématisée, intéressant tous les muscles du corps de façon diffuse, mais à un degré qui varie d'un jour à l'autre pour chaque groupe musculaire.

Surtout marquée au réveil ou après le repos, elle tend à s'atténuer avec l'activité physique du sujet.

- Sur ce fond de faiblesse musculaire chronique, peuvent venir se greffer des accès paroxystiques de faiblesse, réalisant les crises de pseudo-paralysies, présentes dans 21 % des cas seulement.

Ces pseudo-paralysies débutent brusquement, le plus souvent sans cause déclenchante apparente. L'intensité du déficit moteur est variable, mais sans parallélisme rigoureux avec le degré de l'hypokaliémie. Il peut aller de la simple parésie jusqu'à l'impotence absolue, selon la topographie des pseudo-paralysies.

Le déficit moteur est d'origine purement musculaire : il s'agit d'une paralysie flasque, avec réflexes ostéo-tendineux conservés, quoique diminués en fonction de l'atteinte musculaire, cependant que n'existe aucun autre signe neurologique. Les examens électriques montrent le caractère purement myogène de cette atteinte.

Leur topographie est variable, non seulement d'un malade à l'autre, mais aussi d'un accès à l'autre chez un même malade : typiquement, ces paralysies

sont généralisées, débutant à la racine des membres inférieurs, évoluant vers l'extrémité distale, s'étendant assez souvent jusqu'aux muscles du cou et du tronc. Cependant, comme l'asthénie musculaire, ces accès de pseudo-paralysie peuvent offrir la même prédominance topographique, affectant alors un seul membre, une moitié du corps, les deux membres inférieurs, par exemple.

La durée des accès est variable, de quelques heures à quelques jours. Leur terminaison spontanée est brusque, avec retour rapide à l'état antérieur. L'administration de sels de potassium en perfusion veineuse entraîne la rétrocession, mais l'arrêt de la médication est souvent suivi de rechute.

Enfin, ces accès se répètent selon un rythme très variable, de quelques jours à quelques mois.

2 - Manifestations d'hyperexcitabilité musculaire.

Ces manifestations sont beaucoup moins fréquentes. Leur pathogénie demeure encore obscure : le taux de la calcémie demeure normal, conduisant à diverses hypothèses : déficit magnésien déterminé par l'hyperaldostéronisme, alcalose métabolique, bien qu'une alcalose minime puisse s'accompagner de tétanie, et qu'une alcalose importante puisse manquer de tout signe de spasmophilie.

Ces signes d'hyperexcitabilité se traduisent tantôt par des manifestations mineures, telles que des douleurs musculaires, des crampes, des paresthésies des extrémités, mais aussi par un signe de Chvostek (9 %) ou par un signe de Trousseau (17 %).

Leur expression majeure est réalisée par les crises tétaniformes : apparemment beaucoup plus fréquentes chez la femme (26 %) que chez l'homme (4 %), leur alternance avec des crises de pseudo-paralysie est possible, mais rare.

De début brusque, ces crises tétaniformes en offrent les symptômes classiques : spasmes et contractures des extrémités, convulsions, hyperexcitabilité musculaire généralisée. L'administration de gluconate de calcium intraveineux est d'efficacité inconstante.

Ainsi, ces manifestations musculaires sont très particulières. Mais, le plus souvent, elles demeurent discrètes, découvertes seulement par un interrogatoire minutieux, et ne deviennent significatives que par le contexte clinique et biologique dans lequel elles figurent.

C - SIGNES RÉNAUX.

Les signes rénaux traduisent également la déplétion potassique.

Le signe rénal le plus important est la polyurie, présente dans près de 75 % des cas de CONN. Variant de 2 à 6 litres par jour, c'est surtout une nycturie, les urines de la nuit représentant environ les trois cinquièmes de la diurèse quotidienne.

Cette polyurie, hypotonique, nous le reverrons, s'accompagne d'une polydipsie intense. Ce syndrome polyuro-polydipsique n'est réduit ni par la restriction hydrique, d'ailleurs mal tolérée, ni par l'administration de pitressine. Par contre, l'administration de sels de potassium peut, dans une certaine mesure, améliorer ce diabète insipide néphrogénique dû à la déplétion potassique qui conditionne l'insensibilité du tubule distal à l'hormone anti-diurétique.

Cependant, en dehors des caractéristiques biologiques étudiées plus loin, il est parfois d'autres signes rénaux, parmi lesquels une protéinurie, qui doit faire rechercher une infection urinaire pouvant menacer de pyélonéphrite, dont les conséquences peu-

vent être redoutables.

A ces trois ordres de symptômes, il faut ajouter un signe négatif important : l'absence d'oedèmes périphériques en dehors de complications cardio-vasculaires graves ; s'il peut exister quelques très discrets oedèmes déclives, vespéraux et fugaces, l'hyperaldostéronisme primaire ne s'accompagne pas d'oedèmes notables et permanents.

D - SYMPTOMATOLOGIE BIOLOGIQUE DE L'ALDOSTERONISME PRIMAIRE.

L'étude des signes biologiques de l'aldostéronisme primaire vient compléter de façon irremplaçable les grands traits de la maladie.

Parmi les particularités biologiques rapportées par CONN, deux d'entre elles, l'hypokaliémie et l'accroissement de l'excrétion urinaire de l'aldostérone paraissent toujours présentes et absolument nécessaires au diagnostic, quoique de valeur inégale. En regard, d'autres modifications biologiques, cependant fréquentes et assez caractéristiques, se montraient plus inconstantes.

1 - L'hypokaliémie et la déplétion potassique.

C'est le trouble électrolytique majeur, lié à la fuite urinaire du potassium.

a- L'hypokaliémie.

L'hypokaliémie est constante dans les observations de CONN, mais ses chiffres varient assez considérablement, sans rapport avec l'intensité de l'hyperaldostéronurie : cette kaliémie s'est montrée, dans

tous les cas, inférieure à 4 mEq/l ; dans 80 % des cas, inférieure à 3 mEq/l ; dans 26 % des cas, inférieure à 2 mEq/l (119).

Cette hypokaliémie peut être aggravée par les diurétiques sulfamidés, comme par la surcharge en sodium, alors qu'elle tend à se normaliser sous l'effet d'un régime désodé inférieur à 30 mEq/24 h. ; nous le reverrons (27).

Elle est mal corrigée par l'administration de potassium.

Enfin, elle peut être atténuée par une insuffisance rénale sévère, complication tardive possible d'un hyperaldostéronisme primaire.

b- La déplétion potassique entraîne également :

- l'apparition de modifications significatives de l'électrocardiogramme, qui sont constantes dans les observations de CONN et traduisent une altération de la repolarisation myocardique : allongement de Q-T, inversion ou aplatissement de T et sous-dénivellement de S-T. De plus, une onde U est fréquemment retrouvée.

- La réduction du potassium cellulaire se traduit par la baisse du taux de potassium globulaire et musculaire : le potassium échangeable est réduit d'environ 24 %, réduction qui porte sur le secteur cellulaire.

Pour le potassium globulaire, son taux atteint 72 mEq/l, contre 85-95 mEq/l chez des sujets normaux (119).

c- Enfin, on a signalé que cette hypokaliémie s'accompagnait, dans les deux cinquièmes des cas environ, d'une hypomagnésémie à 1-1,5 mEq/l.

2 - L'alcalose métabolique.

Caractérisée par l'augmentation de la réserve

alcaline et par l'élévation du taux plasmatique des bicarbonates, elle est, elle aussi, la conséquence de la déplétion potassique.

Elle est liée à la perte cellulaire de potassium, qui entraîne la pénétration cellulaire de nombreux ions H^+ , et ce aux dépens des liquides extracellulaires.

Cependant, cette alcalose métabolique est inconstante : si la concentration plasmatique en bicarbonates est comprise entre 30 et 40 mEq/l dans 51 % des cas, supérieure à 40 mEq/l dans 15 % des cas, elle se montre normale (soit de 27 mEq/l $\pm$ 1) dans 28 % des cas.

Cette alcalose s'accompagne d'une diminution de la chlorémie, inférieure à 95 mEq/l, présente dans un peu plus de la moitié des cas.

3 - Les modifications de la natrémie.

La natrémie est en général, soit modérément élevée, mais toujours inférieure à 150 mEq/l, soit normale, contrastant ainsi avec l'hyponatrémie habituelle des hypertensions artérielles avec hyperaldostéronisme secondaire.

En réalité, la valeur de la natrémie n'est que relative : la rétention de sodium est extra- et intracellulaire, et la mesure du sodium échangeable par dilution isotopique a pu le montrer augmenté de plus de 50 % (40).

4 - Caractères biologiques de la diurèse.

a- Densité :

La polyurie est hypotonique et isosthénurique, témoignant de la déplétion potassique. La densité urinaire ne dépasse pas 1012 et l'osmolarité urinaire demeure inférieure à celle du plasma sanguin, c'est-

à-dire inférieure à 300 mOsm/l.

b- Le pH urinaire se montre constamment égal ou supérieur à 6.

Cette alcalinité au moins relative, liée à l'excrétion urinaire excessive d'ammoniaque, avec acidité titrable faible, s'oppose à la constante acidité urinaire des autres déplétions potassiques.

Elle pourrait expliquer, pour une part, la fréquence des infections urinaires au cours de l'hyperaldostéronisme primaire.

c- Les dosages des électrolytes urinaires montrent :

- une hyperkaliurie évidente, si le régime assure un apport normal en sodium. Cette kaliurie diminue en régime désodé et s'accroît en cas de surcharge sodée ou potassique.

- La natriurie est normale, lorsque la fonction rénale est normale et le régime normalement salé. La surcharge en sodium l'élève, mais de façon non proportionnelle aux apports, et le bilan sodé reste positif.

5 - Les fonctions rénales.

Les fonctions rénales sont normales dans une forme pure. Leur perturbation témoignerait de lésions anatomiques des reins secondaires à l'hypertension artérielle ou/et à une néphropathie interstitielle, elle-même conséquence des infections urinaires si fréquentes sur ce terrain. Cette insuffisance rénale apporterait alors de nouvelles difficultés au diagnostic et pèserait lourdement sur le pronostic ultérieur.

6 - L'hyperaldostéronisme.

Pour CONN, l'augmentation du taux d'excrétion

urinaire de l'aldostérone est constante au cours de l'hyperaldostéronisme primaire.

En réalité, ROMANI (119), colligeant 51 observations de syndrome de Conn publiées, a montré les fréquentes variations de l'aldostéronurie dosée par la méthode chimique de NEHER et WETTSTEIN :

- 3 patients (5,5 %) présentaient un taux inférieur à 15 $\mu\text{g}/24 \text{ h.}$, limite supérieure de la normale;
- chez 10 patients (20 %), l'aldostéronurie était modérément augmentée, entre 15 et 25 $\mu\text{g}/24 \text{ h.}$;
- chez 20 autres (40 %), son taux était compris entre 25 et 50 $\mu\text{g}/24 \text{ h.}$;
- dans 11 cas (21,5 %), il était entre 50 et 100 $\mu\text{g}/24 \text{ h.}$;
- dans 7 cas enfin (13 %), il dépassait 100 $\mu\text{g}/24 \text{ h.}$

Il faut remarquer que ces dosages avaient été pratiqués sur des malades soumis à un régime normosodique (100 à 150 mEq/24 h.) et après correction aussi exacte que possible de la déplétion potassique, dont nous avons déjà souligné l'effet dépresseur sur la sécrétion de l'aldostérone.

Cependant, la méthode chimique de NEHER et WETTSTEIN ne dose que l'aldostérone libre et son 18-glycuronide, ce qui ne représente qu'environ 10 % de la sécrétion totale.

Le dosage de la tétra-hydro-aldostérone explore 30 % de la sécrétion hormonale, ce qui diminue d'autant les causes d'erreur. De plus, l'élimination de la tétra-hydro-aldostérone semble parfois proportionnellement plus importante au cours des hyperaldostéronismes primaires : son élévation a pu contraster avec un taux d'excrétion urinaire d'aldostérone à peine augmenté (65) ou normal (101).

Quoi qu'il en soit, il constitue surtout un reflet plus précis de la sécrétion d'aldostérone,

qui demeure cependant sujette à de franches variations quotidiennes, soulignant la nécessité de répéter les dosages.

Plus récemment, le dosage de la sécrétion d'aldostérone par les méthodes de dilution isotopiques (113) a permis de mesurer avec exactitude l'excès d'aldostérone sécrétée par 24 heures par la tumeur, ainsi que nous le verrons dans notre observation VI.

7 - Excrétion des autres corticostéroïdes.

Parallèlement à l'augmentation du taux de production d'aldostérone, on observe dans l'hyperaldostéronisme primaire une augmentation du taux de production de ses précurseurs que sont la corticostérone et la 18-hydroxycorticostérone.

Par contre, le taux de production du cortisol, comme de la déhydro-épiandrostérone, demeure normal (113).

E - SIGNES RADIOLOGIQUES.

Selon CONN (27), 68 % des adénomes aldostérone-sécrétant pèsent moins de 6 grammes ; 73 % ont un diamètre moyen inférieur à 30 millimètres.

La tumeur échapperait donc, dans plus de 45 % des cas, à l'examen radiologique avec rétropneumopéritoine et coupes tomographiques.

Dans les 8 cas de MILLIEZ (109), où le rétropneumopéritoine a été pratiqué, 2 fois seulement il a permis la découverte d'une image arrondie suprarénale.

Dans les observations que nous rapportons, et en ne retenant que les 3 observations III, IV, V qui

ne participaient pas à la publication sus-citée, le rétropneumopéritoine n'a permis qu'une seule fois sur trois la découverte de la tumeur ; au total, l'examen a donc été significatif dans 3 cas sur 11 observations.

La valeur diagnostique du rétropneumopéritoine paraît donc modeste : l'absence de modification apparente de la taille des surrénales ne peut, en aucun cas, faire rejeter le diagnostic de syndrome de Conn.

De plus, l'éventuelle découverte de la tumeur n'oriente que partiellement le choix de la voie d'abord chirurgical, puisque l'exploration de la surrénale adelphe doit être systématique (27)(91).

Par contre, si l'urographie intraveineuse et l'artériographie rénale n'apportent, en règle, aucun argument susceptible d'appuyer le diagnostic d'adénome surrénalien, elles offrent le considérable intérêt de permettre d'éliminer une anomalie rénale, et particulièrement une lésion réno-vasculaire qui pourrait être responsable d'un hyperaldostéronisme secondaire.

F - CARACTÈRES ANATOMO-PATHOLOGIQUES.

1 - L'adénome est le plus souvent unique, parfois multiple au sein d'une même surrénale, ou même bilatéral.

Tantôt perçu dès la palpation de la surrénale, il est en tout cas toujours visible à la coupe de la glande (109).

2 - Son aspect histologique est homogène, "fait de cellules spongiocytaires hyperplasiques et hypertrophiques, riches en vacuoles ou en grains de sécrétion. La disposition de ses cellules est généralement fasciculée ; à la périphérie, la disposition cellulaire est parfois différente, rappelant la glomérulée. La limite de l'adénome est nette. De plus,

la couche glomérulée de la surrenale péri-adénomateuse est habituellement hyperplasiée".

3 - Les lésions histologiques rénales, en dehors de lésions vasculaires dues à l'hypertension ou de lésions secondaires à une infection pyélo-rénale, sont assez souvent constituées par des signes de néphropathie kaliopénique : vacuolisation des cellules du tubule proximal avec desquamation de leur revêtement épithélial, qui disparaîtront avec la correction de la déplétion potassique. Un tel aspect n'est pas spécifique du syndrome de Conn, non plus que, de façon plus générale, des hyperaldostéronismes.

Par contre, l'étude de l'appareil juxta-glomérulaire et de sa granularité offre un intérêt certain que nous reverrons.

= II =

ÉTUDE DE SIX CAS RÉCENTS DE SYNDROME DE CONN

OBSERVATION I (R. 5168)

Madame P... Raymonde, 49 ans, est hospitalisée pour une hypertension artérielle sévère.

Cette hypertension, avec pression systolique à 180 mm Hg, a été découverte il y a treize ans, à l'âge de 36 ans, à l'occasion de sensations vertigineuses. On ne connaissait aucun antécédent hypertensif dans sa famille. D'autre part, la pression artérielle systolique de cette malade, pendant une grossesse survenue à l'âge de 30 ans, n'avait pas excédé 130 mm Hg.

Cette tension artérielle, quoique atteignant 230 mm Hg pour la maxima, demeure bien tolérée pendant une dizaine d'années, n'entraînant que quelques céphalées et sensations vertigineuses passagères.

A l'âge de 46 ans, apparaissent des manifestations cliniques, radiologiques et électriques d'insuffisance ventriculaire gauche ; mais la patiente poursuit une vie normale pendant trois années, avec un régime sans sodium et des tonicardiaques.

C'est la persistance de l'hypertension, qui demeure aux environs de 240 - 135 mm de Hg, qui conduit la malade à se faire hospitaliser le 15 Octobre 1963.

L'état général est assez bon, le poids de 62 kg, la taille de 1,60 m. L'asthénie est modérée,

sans véritable faiblesse musculaire. Une nycturie l'oblige à se lever deux à trois fois chaque nuit ; mais il n'existe aucune polydipsie. Enfin, pas de dyspnée de décubitus, aucun oedème.

L'hypertension artérielle est nette, à 210 - 140 mm de Hg, et stable.

Son retentissement est important :

L'auscultation cardiaque découvre un souffle systolique de pointe, chiffrable à 3/10. L'hypertrophie ventriculaire gauche est manifeste, tant sur les clichés radiologiques que sur l'électrocardiogramme, sur lequel on note, en outre, une onde U présente sur tout le précordium.

L'examen du fond d'oeil montre un stade IV, avec oedème papillaire, quelques exsudats et signes du croisement ; la pression de l'artère centrale de la rétine est à 100.

Les fonctions rénales semblent respectées : urée sanguine, 0,30 g/l ; clearance de l'urée, 52 ml/min. ; protéinurie à 0,20 g/24 h. ; hématurie microscopique : 5.820 hématies par minute ; leucocyturie : 3.295 par minute.

L'ionogramme sanguin découvre une alcalose métabolique avec hypokaliémie sévère : le premier jour de l'hospitalisation, les chiffres en étaient les suivants : Na : 146 mEq p. mille ; K : 2,2 mEq p. mille ; Cl : 96 mEq p. mille ; CO₂ total : 35,1 mEq p. mille ; pH veineux : 7,41.

L'ionogramme urinaire, le même jour, précise l'existence d'une fuite potassique : K : 35 mEq/24 h. ; Na : 53 mEq/24 h. ; Cl : 31 mEq/24 h. ; pH urinaire à 7.

L'électromyogramme, après garrot et hyperpnée, ne montre aucun signe de tétanie.

L'urographie intraveineuse et l'artériographie rénale sont normales. Le test à la régitine (5 mg) fait baisser la tension artérielle de 220-130 mm Hg à 160-100 mm Hg en une minute trente secondes ; mais cette chute tensionnelle ne dure que trente secondes. L'excrétion des catécholamines urinaire est normale : 450 μ g/24 h. (Technique de BURN et FIELD).

Le rétropneumopéritoine est normal.

L'aldostéronurie de base, sous régime modérément salé (100 mEq/24 h.), est de 13 μ g/24 h. ; la tétra-hydro-aldostérone est légèrement élevée, à 40 μ g/24 h. Après une charge alimentaire en potassium de 50 mEq/24 h. pendant deux jours, l'aldostéronurie se montre à 16 μ g/24 h., la tétra-hydro-aldostérone à 80 μ g/24 h.

La stimulation par l'A.C.T.H. (80 unités intramusculaires en deux fois à huit heures d'intervalle) a eu un résultat partiel : l'aldostérone passe à 16 μ g/24 h., la tétra-hydro-aldostérone à 200 μ g/24 h. (TABLEAU II - Chapitre III - A).

La freination par la métopyrone a eu un effet médiocre : aldostérone, 5 μ g/24 h. ; tétra-hydro-aldostérone, 40 μ g/24 h.

L'activité rénine plasmatique n'a pu être mesurée avant l'intervention.

La malade est transférée dans le service du Pr. POILLEUX. L'intervention (Dr. H. LARRIEU) découvre un adénome de la surrénale gauche, mesurant 2 cm de diamètre ; excision de l'adénome et des deux tiers de la glande surrénale.

Les suites opératoires sont favorables : quatre jours après l'intervention, la kaliémie est encore à 3,6 mEq p. mille. Dix jours plus tard, alors que l'apport alimentaire en potassium demeure de 70 mEq/24 h., la kaliémie est normale, à 5 mEq p. mille ; le

CO₂ total est à 22 mEq p. mille ; la natrémie est à 137 mEq p. mille.

Parallèlement, la tension artérielle se normalise et, dix jours après l'intervention, malgré un apport quotidien de 100 mEq/24 h. de sodium, ces chiffres atteignent 140-90 mm Hg. L'oedème du fond d'oeil a également régressé et la pression de l'artère centrale de la rétine est à 60.

Douze mois après l'intervention, le taux d'excrétion de l'aldostérone, dans des conditions basales, est de 5 µg/24 h. (N = 5 à 15 µg/24 h.), celui de la tétra-hydro-aldostérone à 30 µg/24 h. (N = 20 à 60 µg/24 h.). L'activité rénine plasmatique est à 9 ng/1/min (N = 5 à 20 ng/1/min.).

Vingt-quatre mois après l'intervention, sans aucun traitement et avec un apport alimentaire sodé normal, la tension artérielle est de 165-110 mm Hg. La kaliémie et le CO₂ total plasmatique sont normaux. Le fond d'oeil est au stade I. L'état général est excellent, mais il persiste une hypertrophie ventriculaire gauche radiologique et électrique.

Compte rendu histologique (Dr. SAMARCQ) :

1°- L'adénome cortico-surrénal est fait de cordons de cellules spongiocytaires hyperplasiques et hypertrophiques, riches en vacuoles en grains de sécrétion. A la périphérie de l'adénome, se différencie une couche dont la disposition cellulaire rappelle la glomérulée.

2°- La couche glomérulée de la surrénale est hyperplasiée. Autour de la glande, il existe une importante et inhabituelle tunique musculaire lisse. Quelques artères péri-landulaires présentent des lésions "hyalines" et "fibrinoïdes".

3°- La biopsie rénale faite pendant l'intervention comporte 13 glomérules, dont 2 sont réduits

à l'état de pain à cacheter ; les autres glomérules sont sensiblement normaux. Les petites artères et les artérioles ont de nombreux foyers "fibrinoïdes" : l'épaisseur de leurs parois égale ou parfois excède le diamètre de leur lumière. Six appareils juxta-glomérulaires sont visibles : leur taille est normale ; ils contiennent en moyenne 6,3 cellules (normale : 8). Malgré une fixation mettant bien en évidence les granulations de l'appareil juxta-glomérulaire, aucune granulation n'apparaît.

o
c o

OBSERVATION II (R. 6.132)

Madame B... Célestine, âgée de 28 ans, est hospitalisée le 24 Août 1964, pour une hypertension artérielle à 250 - 130 mm Hg.

Cette affection est connue depuis sept années. A l'âge de 20 ans, la pression systolique s'était montrée à 170 mm Hg, lors d'une consultation suscitée par les céphalées et l'asthénie dont elle souffrait.

A l'âge de 24 ans, une grossesse se complique d'oedèmes importants, d'une protéinurie à 5 g/24 h. et d'une élévation tensionnelle dont on n'a pu préciser les chiffres : elle accouche au septième mois d'un enfant mort-né.

Malgré la persistance de l'asthénie et des céphalées, la patiente reprend une existence sensiblement normale. Mais l'hypertension s'aggrave progressivement ; la pression systolique atteint 180 mm Hg à 26 ans. Six mois plus tard, elle est à 220 mm Hg ; puis, dix mois après, lors de l'hospitalisation, elle atteint 250 mm Hg.

Il faut préciser que l'asthénie semble avoir été d'installation assez brusque, à l'âge de 16 ans, donc avant la découverte de l'hypertension artérielle. D'autre part, une polydipsie assez nette a accompagné presque d'emblée cette asthénie. Enfin, depuis trois ans, la malade signale la survenue, de temps à autre, de crampes des extrémités, parfois précédées de fourmillements.

A l'entrée dans le service, la tension artérielle, en position couchée, est de 200 - 120 mm Hg et se montrera stable ; en orthostatisme, elle s'abaisse constamment à 160 - 110 mm Hg en moyenne.

L'état général est assez bien conservé, le poids de 52 kg pour une taille de 1,57 m, sans aucun oedème.

L'auscultation cardiaque est normale ; il existe une discrète hypertrophie ventriculaire gauche sur les clichés radiologiques et sur l'électrocardiogramme, sur lequel on note en outre une onde U présente sur toutes les dérivations précordiales.

Le retentissement de cette hypertension artérielle semble principalement oculaire : le fond d'oeil est au stade III, avec nombreux rétrécissements artériels et oedèmes périvasculaires. La tension de l'artère centrale de la rétine est de 100.

La fonction rénale est assez satisfaisante : urée sanguine, 0,40 g/l ; clearance de l'urée, 60 ml/min. ; il n'y a pas de protéinurie, mais l'hématurie microscopique est élevée à 28.800/min. ; de même, la leucocyturie atteint 72.000/min., avec présence d'entérocoques à l'uroculture.

L'ionogramme sanguin montre : Na, 146 mEq p. mille ; Cl, 99 mEq p. mille ; K, 2,1 mEq p. mille ; CO₂ total, 36,5 mEq p. mille ; pH veineux, 7,42.

L'ionogramme urinaire montre une fuite importante du potassium : K, 70 mEq/24 h. ; Na, 86 mEq /

24 h. ; Cl, 98 mEq/24 h. ; pH urinaire à 7,2.

Urographie intraveineuse et cystographie mictionnelle sont normales, de même que l'artériographie rénale.

Sur le rétropneumopéritoine, une masse ronde de 2,5 cm de diamètre coiffe le pôle supérieur du rein gauche.

L'excrétion urinaire d'aldostérone est de 38 $\mu\text{g}/24 \text{ h.}$; celle de la tétra-hydro-aldostérone, de 100 $\mu\text{g}/24 \text{ h.}$

Après une charge alimentaire en potassium de 65 mEq/24 h. durant sept jours, les dosages urinaires montrent un taux d'aldostéronurie à 40, puis 30 $\mu\text{g}/24 \text{ h.}$; de même, le taux de tétra-hydro-aldostérone se montre pratiquement inchangé.

L'effet de la stimulation par l'A.C.T.H. est nul.

Diverses épreuves de freination sont pratiquées : la métopyrone freine efficacement, amenant le taux d'aldostérone à 2 $\mu\text{g}/24 \text{ h.}$, celui de la tétra-hydro-aldostérone à 40 $\mu\text{g}/24 \text{ h.}$ La perfusion de sérum-albumine n'influence que l'aldostérone qui passe à 5 $\mu\text{g}/24 \text{ h.}$ Par la dexaméthasone enfin, la freination n'est objective que sur la tétra-hydro-aldostérone qui se chiffre alors à 50 $\mu\text{g}/24 \text{ h.}$, le cinquième jour de l'administration du médicament.

L'activité rénine plasmatique est de 1,9 ng/1/minute.

La malade est transférée dans le service du Pr. POILLEUX. L'intervention, pratiquée le 27 Octobre 1964 (Dr. H. LARRIEU), permet la découverte aisée d'un adénome de la surrénale gauche du volume d'une grosse prune. Une surrénalectomie gauche totale est pratiquée.

Suites opératoires : l'hypokaliémie persiste, à 2,7 mEq p. mille, et n'est corrigée qu'après recharge en potassium donné par voie orale, à raison de 120 mEq/24 h., pendant trois jours.

La kaliémie reste ultérieurement normale, avec un apport alimentaire équilibré en potassium d'environ 70 mEq/24 h. et en sodium d'environ 120 mEq/24 h.

La tension artérielle s'abaisse progressivement et atteint des chiffres de 140 - 90 mm Hg en une quinzaine de jours.

Onze mois plus tard, le taux d'excrétion d'aldostérone est de 12 et μ g/24 h. ; celui de la tétrahydro-aldostérone, de 40 et 20 μ g/24 h.

L'activité rénine plasmatique est normale, à 14 ng/l/minute.

Dix-huit mois après l'intervention, sans traitement ni régime particulier, la kaliémie est normale, la tension artérielle demeure à 140 - 90 mm Hg ; le fond d'oeil est normal ; l'asthénie a complètement disparu.

Compte rendu histologique (Dr. SAMARCQ) :

1°- L'adénome cortico-surrénal a une structure typique d'adénome à cellules spongiocytaires.

2°- Autour de l'adénome, existe une hyperplasie corticale modérée mais nette, avec des plages microadénomateuses ; la média des artères périglandulaires est fortement hyperplasiée.

3°- La biopsie rénale per-opératoire comporte 23 glomérules dont 12 paires à noyau et 11 glomérules présentant une hyalinisation foculaire modérée. Sur les artères interlobulaires et les artérioles, on observe des lésions très importantes : l'intima est considérablement épaissie par du tissu

conjonctif et de la substance hyaline ; l'épaisseur de la paroi atteint souvent le double du diamètre de la lumière.

L'étude des appareils juxta-glomérulaires les a montrés bien visibles et parfois volumineux, mais on n'y décèle qu'exceptionnellement de très rares granulations.

a
a 0

OBSERVATION III (H. 606)

Madame G... Huguette, âgée de 42 ans, présente une hypertension artérielle maligne.

Cette hypertension artérielle était connue depuis douze années, découverte avec une systolique à 160 mm Hg, à l'âge de 30 ans, au cours d'une sixième grossesse, alors que la pression artérielle avait été normale lors des cinq grossesses précédentes.

A 31 ans, la pression systolique est à 220 mm Hg. A 32 ans, au troisième mois d'une septième grossesse, la maxima atteint 270 mm Hg, sans retentir cependant ni sur la mère ni sur l'enfant.

A 38 ans, huitième grossesse, compliquée au sixième mois d'un oedème pulmonaire, avec tension artérielle à 300 mm Hg. La malade est hospitalisée à l'Hôpital Broussais, dans le service du Professeur L. VALLÉRY-RADOT. Durant cette hospitalisation, la tension artérielle se maintient à 200 - 110 mm Hg. L'urée sanguine est à 0,37 g/l ; la clearance de l'urée, à 53 ml/min. Le fond d'oeil est normal.

Au huitième mois de la grossesse, on fait une césarienne avec ligature des trompes. L'enfant pèse 2,300 kg et est bien portant.

De 38 à 42 ans, la pression artérielle systolique se maintient entre 280 et 300 mm Hg. La malade souffre en permanence de violentes céphalées, de dyspnée et de douleurs thoraciques d'effort. De plus, elle se plaint d'une asthénie intense, d'une pollakiurie surtout nocturne qui la conduit à se lever parfois plus de dix fois par nuit, d'une polydipsie atteignant au moins 2 litres avec sensation de soif permanente, et enfin de crampes musculaires des extrémités.

A l'entrée dans le service, la tension artérielle est à 270 - 150 mm Hg, chiffres qui persisteront au repos.

Le retentissement cardiaque est important : l'insuffisance ventriculaire gauche est source de dyspnée de décubitus et de crises d'oedème pulmonaire larvées. L'hypertrophie ventriculaire gauche est radiologiquement et électriquement évidente.

Le fond d'oeil est au stade IV, avec signes du croisement, hémorragies, exsudat floconneux et oedèmes papillaires bilatéraux ; la pression artérielle rétinienne est de 110.

Le retentissement rénal, enfin, est sévère : urée sanguine à 0,75 g/l ; clearance de l'urée : 22 ml/min. ; protéinurie : 3,5 g/24 h. ; hématurie-minute : 26.400.

L'importance de l'hypertension et l'insuffisance cardiaque font, dès l'admission, restreindre le sodium alimentaire à environ 60 mEq/24 h.

Le premier ionogramme montre : Na, 146 mEq p. mille ; K, 1,7 mEq p. mille ; Cl, 33 mEq p. mille ; CO₂ total, 28,8 mEq p. mille.

L'ionogramme urinaire montre : K, 28 mEq/24 h. ; Na, 53 mEq/24 h. ; Cl, 29 mEq/24 h.

Une recharge potassique de 80 mEq/24 h. ramène la kaliémie à des valeurs subnormales en 11 jours.

Urographie intra-veineuse et artériographie rénale n'ont pas été pratiquées en raison de l'insuffisance rénale. Le rétropneumopéritoine montre, au-dessus du rein gauche, une opacité arrondie de 2 cm de diamètre.

L'excrétion urinaire d'aldostérone est de 70 $\mu\text{g}/24 \text{ h.}$; celle de la tétra-hydro-aldostérone, de 200 $\mu\text{g}/24 \text{ h.}$

L'activité rénine plasmatique est de 2,8 ng/l/min.

La patiente est opérée le 29 Avril 1965 (Dr. VAYSSE) ; l'intervention permet la découverte d'une tumeur cortico-surrénale gauche de 1,5 cm de diamètre. Surrénalectomie gauche totale.

Un mois après l'intervention, la tension artérielle reste à 230 - 150 mm Hg ; l'urée sanguine est à 0,85 g/l. Les apports potassiques étant normaux, la kaliémie est à 3,6 mEq p. mille.

Cinq mois et demi après l'intervention, la situation est inchangée : seule l'hypokaliémie a été corrigée.

La tension artérielle conserve les mêmes chiffres élevés ; le fond d'oeil est au stade IV ; l'urée sanguine, à 1 g/l. Ionogramme sanguin : K, 4,2 mEq p. mille ; Na, 141 mEq p. mille ; Cl, 102 mEq p. mille ; CO_2 total, 29 mEq p. mille ; la kaliurie est de 17 mEq/24 h.

L'aldostérone est à 9 $\mu\text{g}/24 \text{ h.}$; la tétra-hydro-aldostérone, à 50 $\mu\text{g}/24 \text{ h.}$ L'activité rénine plasmatique est à 140 ng/l/minute.

L'évolution ultérieure est celle d'une hypertension artérielle très sévère.

Compte rendu histologique (Dr. SAMARCO) :

1°- Adénome cortico-surrénal bien limité par une cloison fibreuse. La tumeur présente plusieurs signes d'hyperactivité : ses cordons dessinent une lobulation qui témoigne d'un accroissement rapide ; les cellules sont à des stades fonctionnels variables d'un point à un autre : grandes cellules à vaste cytoplasme spumeux très clair, petites cellules à cytoplasme foncé, cellules multinucléées, noyaux géants.

2°- Hyperplasie cortico-surrénale diffuse modérée caractérisée par un épaississement de la couche fasciculée, un élargissement et un aspect clair des cytoplasmes. Les petites artères périglandulaires sont fréquemment hyalinisées.

3°- Biopsie rénale : 120 glomérules environ, dont 6 sont transformés en pains à cacheter. Dès le faible grossissement, on est frappé par l'importance de la scléro-atrophie interstitielle et des lésions vasculaires. Celles-ci sont généralisées et intenses, n'épargnant aucune petite artère ou artériole : épaississement concentrique de l'intima, hyalinisation, nécrose fibrinoïde, occlusion totale ou subtotale. L'atrophie tubulaire, la hyalinisation glomérulaire, la sclérose interstitielle sont manifestement secondaires à ces lésions vasculaires.

Les appareils juxta-glomérulaires sont bien visibles. Leur granularité est normale, voire augmentée.

En conclusion : artériosclérose au stade IV, analogue à la néphro-angio-sclérose maligne, et sans dégranulation juxtaglomérulaire.

OBSERVATION IV (R. 6.728)

Monsieur J... Joseph, âgé de 45 ans, présente une hypertension artérielle à 200 - 140 mm Hg, découverte cinq ans auparavant, à l'occasion d'une hémorragie méningée fruste.

Cette hypertension artérielle est fonctionnellement bien tolérée ; tout au plus, le patient accuse-t-il quelques céphalées, ainsi qu'une nycturie (1 à 2 fois par nuit), depuis longtemps, dit-il. Il n'existe aucune manifestation douloureuse, aucune asthénie, aucune polydipsie.

Cependant, à partir de 44 ans, les céphalées s'accroissent et le malade est hospitalisé dans le service.

Au jour de l'arrivée, la tension artérielle couchée est à 230 - 120 mm Hg et demeurera stable. L'état général est satisfaisant, le poids de 65 kg pour une taille de 1,72 m.

Le retentissement viscéral est des plus minimes :

- Les examens cardiaque, clinique, radiologique et électrique sont sensiblement normaux.

- L'examen du fond d'oeil le montre au stade II, avec artères de calibre irrégulier et quelques signes du croisement ; la tension artérielle rétinienne est à 90.

- L'urée sanguine est à 0,36 g/l ; la clearance de l'urée à 65 ml/min. ; il n'existe pas de protéinurie ; le compte d'Addis est normal.

- L'ionogramme sanguin montre : Na, 144 mEq p. mille ; K, 3,2 mEq p. mille ; Cl, 97 mEq p. mille ; CO₂ total, 32 mEq p. mille.

- La kaliurie est de 95 mEq/24 h.

- Urographie intraveineuse, artériographie rénale, rétropneumopéritoine sont normaux, de même que le dosage des catécholamines urinaires.

- L'élimination urinaire d'aldostérone est de 24 μ g/24 h. ; celle de la tétra-hydro-aldostérone, de 60 μ g/24 h.

- L'activité rénine plasmatique est de 7 ng/l/minute.

Le malade est opéré le 23 Juillet 1965 (Dr. VAYSSE) : les deux capsules surrénales sont macroscopiquement normales. Surrénalectomie gauche des deux tiers. Surrénalectomie droite totale. On y adjoint une intervention extra-rénale : splanchniectomie bilatérale et sympathectomie bilatérale de D₁₂ à L₃.

L'adénome surrénal n'a été trouvé que par des coupes sériées de la surrénale droite : son diamètre est de 4,5 mm.

Trois mois après l'intervention, l'alimentation étant normale, l'ionogramme sanguin est normal : Na, 141 mEq p. mille ; K, 4,6 mEq p. mille ; Cl, 104 mEq p. mille ; CO₂ total, 25 mEq p. mille.

L'aldostérone est à 10 μ g.24 h. ; la tétra-hydro-aldostérone, à 60 μ g/24 h.

L'activité rénine plasmatique est de 33 ng/l/minute.

La pression artérielle est à 140 - 100 mm Hg.

OBSERVATION V (R. 7.094)

Madame M... Marie-Madeleine, âgée de 55 ans, souffre d'une hypertension artérielle à 250 - 150 mm Hg, découverte quatorze années auparavant, en 1951.

Avant cette date, la patiente avait paru bien portante. Deux grossesses, à 23 et 33 ans, semblent s'être normalement déroulées. On ne connaît pas les chiffres tensionnels de cette époque.

C'est à l'âge de 41 ans, en 1951, qu'elle se plaint pour la première fois d'asthénie, de dyspnée d'effort et de décubitus, ainsi que de quelques oedèmes des membres. On découvre alors une hypertension artérielle, avec systolique à 250 mm Hg. La survenue de quelques crises d'étouffement nocturne, avec grésillement laryngé et expectoration mousseuse, conduit à la prescription d'un traitement tonocardiaque simple.

De 1951 à 1959, la patiente est bien portante.

En 1959, à 49 ans, survient une paralysie du membre inférieur gauche, sans perte de connaissance, qui va régresser en une demi-heure. Trois ans plus tard, en 1962, apparaît une hémiplégie droite avec aphasie, qui cède en une heure, laissant toutefois quelques séquelles au niveau de la face et de la main droite.

En 1964, un examen électrocardiographique montre des signes d'hypertrophie ventriculaire gauche manifestes, auxquels s'ajoutent des signes d'hypokaliémie. Les dosages confirment cette hypokaliémie qui est à 2 mEq p. mille.

L'hypothèse d'un syndrome de Conn est alors soulevée et la malade est hospitalisée dans le service.

Il faut ajouter qu'on ne retrouve aucune notion

de fourmillement ni de crampe, mais une nycturie existe depuis longtemps, obligeant la malade à se lever une à deux fois par nuit.

A l'entrée dans le service, la tension artérielle est à 260 - 145 mm Hg en position couchée. L'état général est médiocre et l'examen retrouve des séquelles d'atteinte pyramidale bilatérales.

Le retentissement viscéral est notable :

- L'hypertrophie ventriculaire gauche est radiologiquement et électriquement manifeste. Le fond d'oeil est au stade II.

- Les fonctions rénales semblent respectées : urée sanguine, 0,30 g/l ; clearance de l'urée, 84 ml/min. ; protéinurie à l'état de traces ; hématurie élevée à 117.000 / minute et leucocyturie à 80.000 / minute avec uroculture négative.

- Ionogramme sanguin : Na, 144 mEq p. mille ; K, 2 mEq p. mille ; Cl, 98 mEq p. mille ; CO₂ total, 30 mEq p. mille.

- Ionogramme urinaire : Na, 42 mEq/24 h. ; K, 50,3 mEq/24 h.

- L'urographie intraveineuse est normale ; le rétropneumopéritoine laisse un doute quant à la surrénale droite.

- Le taux de l'excrétion de l'aldostérone est à 20 µg/24 h. ; celui de la tétra-hydro-aldostérone, à 80 µg/24 h. après recharge en potassium.

- Enfin, l'activité rénine plasmatique, à l'entrée dans le service, est basse, à 4,1 ng/l/minute. Après recharge potassique, elle revient à un chiffre normal de 12,5 ng/l/minute. Puis, après spiro lactones pendant quinze jours, le taux d'activité rénine plasmatique est à 6,9 ng/l/minute.

La malade est transférée en chirurgie, où elle est opérée le 24 Décembre 1965 (Dr. GARBAY) : découverte d'un nodule de la partie moyenne de la surrénale droite. Surrénalectomie totale de ce côté.

Suites opératoires : La kaliémie redevient normale en quelques jours, cependant que l'hypertension artérielle persiste aux mêmes chiffres. Le dixième jour après l'intervention, la malade est décédée, à la suite d'un très important hématome rétro-péritonéal.

Compte rendu histologique (Dr. SAMARCQ) :

1°- Fragment de surrénale présentant manifestement une hyperplasie corticale portant surtout sur la couche fasciculée. Celle-ci possède des cellules volumineuses très claires dont la disposition en cordons devient indistincte et fait place à des groupements vaguement nodulaires.

En un point du prélèvement, la structure devient nettement adénomateuse. Cependant, aucune limite nette ne sépare cette zone du reste de la cortico-surrénale : il vaut donc mieux parler ici d'hyperplasie adénomateuse et non d'adénome proprement dit.

Le fragment d'adénome prélevé à part présente bien, lui aussi, la structure histologique d'un adénome cortico-surrénal, mais le prélèvement examiné n'intéressant pas la zone frontière adénome - surrénale, il est impossible de savoir si une capsule y existe et, par suite, de dire s'il s'agit vraiment d'un adénome.

2°- Biopsie rénale : 27 glomérules dont 2 pains à cacheter et 25 glomérules présentant des altérations légères consistant en hyalinisation des espaces intercapillaires, discrète prolifération des cellules intercapillaires. Deux d'entre eux ont une capsule légèrement épaissie. Les artérioles présentent une hyalinisation intimale modérée (Stade 2). Huit appa-

reils juxta-glomérulaires sont visibles et présentent une cellularité et une granularité normales.

o
o o

OBSERVATION VI (R. 10.251)

Madame B... Nicole, 30 ans, entre dans le service le 15 Mai 1968, pour une suspicion d'hyperaldostéronisme primaire.

C'est en Janvier 1968 que des sensations de déroboement des jambes avec incertitude de la marche l'amènent à consulter. On découvre alors l'existence d'accès de faiblesse musculaire prédominant aux membres inférieurs, sans fourmillement ni crampe, d'une polydipsie apparue depuis environ six mois et se chiffrant à 2 litres de boisson par jour, avec parfois besoin de boire la nuit. Il n'existe apparemment pas de polyurie, mais seulement une discrète nycturie intermittente. Enfin, on découvre une hypertension artérielle à 170 - 110 mm Hg, fonctionnellement parfaitement tolérée. Les chiffres antérieurement connus étaient normaux, avec pression systolique à 130 mm Hg. Deux grossesses, en 1958 et 1960, avaient été normales. On n'en connaît pas les chiffres tensionnels.

De plus, la malade souffre depuis six années environ de troubles digestifs divers à type de ballonnement abdominal et d'épisodes pseudo-diarrhéiques ; ces troubles n'ont cependant pas entraîné de prise de médicament, ni laxatifs, ni réglisse.

La découverte de cette hypertension modérée avait conduit à une thérapeutique à visée hypotensive, avec régime normalement salé et diurétiques, sans prise de potassium.

Finalement, la malade est hospitalisée à l'Hôpital Tenon, dans le service du Dr. WELTI, qui nous l'adresse en raison de l'hypothèse qu'il soulève d'un syndrome de Conn.

A son entrée dans le service, la malade paraît en bon état général ; la tension artérielle est à 165 - 110 mm Hg ; le poids est de 70 kg pour une taille de 1 m.62.

Le retentissement viscéral de cette hypertension artérielle est très discret : les examens clinique et radiologique du coeur sont normaux ; l'électrocardiogramme montre des signes indiscutables d'hypokaliémie.

Le fond d'oeil est normal, la pression artérielle rétinienne à 55.

Les fonctions rénales sont également normales : urée sanguine, 0,30 g/l ; clearance de l'urée, 53 ml/minute ; clearance de la créatinine, 94 ml/minute ; compte d'Addis normal ; protéinurie à l'état de traces.

Parmi les examens pratiqués à l'hôpital Tenon, le premier ionogramme sanguin montrait : Na, 145 mEq p. mille ; K, 1,8 mEq p. mille ; Cl, 95 mEq p. mille ; CO₂ total, 34 mEq p. mille. L'ionogramme urinaire correspondant montrait : Na, 32,5 mEq/24 h. ; K, 24,5 mEq/24 h. ; Cl, 36 mEq/24 h.

Parmi les examens pratiqués dans le service :

- L'urographie intraveineuse et l'artériographie rénale sont normales.

- L'ionogramme sanguin montre des chiffres analogues, avec kaliémie à 2,8 mEq p. mille et natrémie à 143 mEq p. mille, sous régime normal comportant un apport de Na de 80 à 100 mEq/24 h. et un apport de K de 60 à 80 mEq/24 h.. Le CO₂ total est à 31 mEq p. mille.

- L'ionogramme urinaire montre une kaliurèse à 60 mEq/24 h.

- D'autre part, le dosage de V.M.A. est normal, à 4,3 mg/24 h.

- Le taux d'excrétion de la tétra-hydro-aldostérone est très élevé, à 227,5 μ g/24 h. (les chiffres normaux pour cette technique étant de 60 μ g/24 h.). La sécrétion d'aldostérone est très augmentée, à 920 μ g/24 h. (N = 150 μ g/24 h.).

- L'activité rénine plasmatique, en régime normosodique :

. Le 24-5-1968 : est nulle en décubitus comme en orthostatisme ;

. Le 20-6-1968 : est nulle en décubitus et de 4 ng/1/min. en orthostatisme.

- Le volume plasmatique, le 21-5-1968, est de 4 litres pour 66 kg, soit 66 ml/kg.

Une telle symptomatologie clinique et biologique ne pouvait être qu'un syndrome de Conn et l'intervention est décidée.

Cependant, du fait des quelques délais que la patiente avait demandés avant l'intervention, on a pu entreprendre une étude métabolique dont les trois éléments principaux sont résumés dans le tableau I.

1°)- Cette étude a porté, d'une part sur l'action des spironolactones qu'il était utile de prescrire à titre pré-opératoire :

Un premier traitement de trois semaines par les spironolactones, sous régime désodé, ramène la kaliémie à 4,4 mEq p. mille, le CO_2 total plasmatique à 25 mEq p. mille ; le volume sanguin total mesuré par l'albumine iodée passe de 4 litres à 3,570 litres ; la tension artérielle revient à la normale : 130 - 90 mm Hg.

On suspend l'administration des spirolactones pendant trois semaines, avec reprise d'un régime normalement sodé : la kaliémie s'abaisse à 3,2 mEq p. mille ; le volume sanguin total augmente pour atteindre 4,727 litres ; la tension artérielle demeure dans les limites de la normale.

Un traitement associant à nouveau spironolactones et régime désodé est alors repris pour trois mois : le potassium demeure entre 4 et 5 mEq p. mille ; le volume sanguin total revient à ses chiffres antérieurs ; la tension artérielle reste normale.

2°)- On a étudié, d'autre part, l'effet des oestro-progestatifs, par l'administration pendant cinq jours de "Planor" à la dose de 1 comprimé par jour.

Contrairement à ce qui a été noté chez les autres malades hypertendus explorés à cet égard, nous n'avons pas observé d'augmentation notable de l'excrétion urinaire de la tétra-hydro-aldostérone, non plus que de la sécrétion d'aldostérone (Tableau I). L'activité rénine plasmatique ne réapparaît pas, mais, comme cela a été observé chez les autres malades, l'angiotensinogène plasmatique s'élève de 480 à 660 ng/ml.

3°)- Enfin, sous l'effet d'une surcharge en potassium de 150 mEq/24 h., la kaliurèse s'élève à 126 mEq/24 h., alors que la kaliémie demeure inchangée, aux environs de 3 mEq p. mille ; le volume sanguin total a continué à augmenter, mais cette augmentation n'est pas nécessairement imputable à la charge en potassium.

L'activité rénine plasmatique est demeurée très basse ; l'angiotensinogène plasmatique est retombé de 660 à 320 ng/ml. L'excrétion urinaire de la tétra-hydro-aldostérone s'est élevée à 384 μ g/24 h., témoignant ainsi de l'action stimulante du potassium sur la sécrétion de l'aldostérone.

La malade est opérée le 17 Octobre 1968 (Dr.

VAYSSE). On découvre un adénome encapsulé de la surrénale gauche, pesant 5 g, dont l'examen histologique est en cours.

o

o o

Régime	← désodé →	80-100 mEq Na/24 h.	→	150-180 mEq V/24 h.
Traitement	← Aldostérone →	Pilule	→	
Na ⁺	21/5/68	12/6/68	17/5 au 20/6/68	29/6/68
K ⁺	143	142	139	143
Cl ⁻	2,8	4,4	3,2	3
CO ₃ H ⁻⁻⁻	103	106	104	107
Hématocrite	29	25	25	27
	39	43	36	34
VST	4.003	3.570	4.239	4.532
VP	2.401	2.006	2.751	3.021
Poids	66	64,2	66	55,5
Vol. urin.				
Na urin.			1.550	4.727
K urin.			52	75
Urée urin.			80	65
			14	16
A. couché	0		0	0
R. debout	0		4,4	4,4
THA excrétion		227,5		267
Aldo-sécrétion			920	972
Ions en mEq/litre de plasma -- en mEq/24 h. dans les urines -- Poids en kg -- Volume sanguin total (VST) en litres -- Volume plasmatique (VP) en litres -- Activité rénine plasmatique (A.R.P.) en ng/l./m. Excrétion de la THA en µg/24 h. Sécrétion de l'aldostérone en µg/24 h.				
				2,7
				3,8
				384

= III =

TECHNIQUES PLUS FINES D'INVESTIGATION

A - INTÉRÊT DES TESTS DYNAMIQUES
À L'A.C.T.H. ET À LA DEXAMÉTHASONE.

L'étude des tumeurs surrénaliennes aldostérono-sécrétantes par le test de stimulation à l'A.C.T.H. ou le test de freination à la dexaméthasone n'offre guère d'intérêt pour le diagnostic des hyperaldostéronismes primaires : les résultats les plus variés peuvent être obtenus d'un cas à l'autre (101).

Le Tableau II résume les résultats des explorations statique et dynamique de la surrénale chez les malades de nos observations I et II (101) :

(Cf. page 60)

A l'état physiologique, l'A.C.T.H. est un stimulus mineur de la sécrétion d'aldostérone. Dans les cas de tumeur surrénalienne, elle conserve cette possibilité de stimulation et n'offre donc aucune valeur différentielle.

De son côté, la dexaméthasone est capable de modifier l'excrétion urinaire de l'aldostérone dans des sens très variables, aussi bien chez un malade atteint d'hypertension artérielle essentielle que chez un sujet atteint de syndrome de Conn (39).

T A B L E A U II

En µg/24 h.	Excrétion de base	Sécrétion de base	ACTH	Méto- pyrone	Sérum- albumine	Dexaméthasone		Post- opératoire
						3e j.	5e j.	
<u>Observation I</u>								
Aldostérone	13 16		15	5				5
TH-Aldostérone	40 80		200	40				30
<u>Observation II</u>								
Aldostérone	38 40 30		30	2	5	50	30	12 9
TH-Aldostérone	100 80 100	1500	80	40	120	80	50	40 20

B - INTERET DE LA MESURE DU VOLUME PLASMATIQUE.

BIGLIERI et FORSHAM (4) ont insisté sur l'augmentation de la volémie rencontrée au cours de l'hyperaldostéronisme primaire.

Cette augmentation contraste avec les volumes plasmatiques normaux ou bas notés au cours des hyperaldostéronismes secondaires de l'hypertension artérielle maligne, des traitements diurétiques, des sténoses de l'artère rénale.

Sur le plan physio-pathologique, cette distinction est tout à fait logique. Mais elle est discutabile sur le plan pratique, si l'on tient compte des difficultés que l'on rencontre dans l'interprétation des valeurs normales de la volémie. Ceci explique que ALLIDA et coll. (64) aient pu observer des volémies dites normales, chez des patients atteints de syndrome de Conn prouvé par intervention chirurgicale.

Notre observation VI illustre bien les difficultés d'interprétation des mesures du volume sanguin total par les méthodes de dilution isotopiques: avant tout traitement, le volume sanguin total de Madame B... était de 4 litres, soit 66 ml/kg ; en valeur absolue, ce chiffre est normal. Il nous est apparu a posteriori qu'il était cependant élevé, puisque, lorsque l'hypertension artérielle a été contrôlée par l'administration de spironolactone, le volume sanguin total est tombé à 3,570 litres.

La surcharge pondérale constatée chez cette patiente nous a donc conduit à sous-estimer le chiffre de la volémie rapportée au kilog de poids.

Après un arrêt de traitement pendant trois semaines, le volume sanguin total est remonté à 4,7 litres.

L'augmentation de la volémie ne peut donc être considérée comme un argument nécessaire pour le diag-

nostic du syndrome de Conn, puisque c'est là un signe qui n'est ni fidèle, ni constant.

C - INTERÊT DE L'ÉTUDE DU SYSTEME RENINE - ANGIOTENSINE

L'introduction récente de méthodes de mesure de l'activité rénine du plasma (10)(12) a permis d'ajouter un nouveau signe biologique de grand intérêt pour le diagnostic du syndrome de Conn : en effet, en cas d'hyperaldostéronisme primaire, l'activité rénine plasmatique est supprimée (70)(12)(25)(55).

Pour comprendre l'importance et la signification de cette suppression de la sécrétion de rénine, il est nécessaire de la replacer dans le cadre général de la physiologie du système rénine - angiotensine.

La rénine est un enzyme de poids moléculaire 42.000 environ (134). Elle est synthétisée et sécrétée par les cellules de l'artériole afférente de l'appareil juxta-glomérulaire, ce que suggère le parallélisme existant entre les variations du contenu en rénine du rein et celles de l'index de granularité des cellules juxta-glomérulaires (129)(118)(62).

La rénine hydrolyse un substrat sécrété par le foie, l'angiotensinogène, pour produire un décapeptide, l'angiotensine 1. Celle-ci est transformée en un octapeptide, l'angiotensine 2, par un enzyme de conversion présent dans le plasma.

L'angiotensine 2 porte l'activité biologique et est détruite par des peptidases plasmatiques et tissulaires, dont l'angiotensinase A est la mieux connue (104).

L'angiotensine, en plus d'une action directe

possible sur l'excrétion du sodium, possède deux propriétés biologiques majeures :

- C'est le plus puissant vaso-constricteur connu (47) ;

- Elle augmente de façon spécifique la sécrétion surrénalienne d'aldostérone (8)(83).

Cette dernière propriété a permis de comprendre le rôle du système rénine-angiotensine dans le contrôle physiologique de la balance sodée : au cours du régime sans sel et des déplétions sodées, l'appareil juxta-glomérulaire est hypergranulé (68). Le contenu en rénine du rein augmente (62) et l'activité rénine plasmatique s'élève (132)(12). La formation accrue d'angiotensine qui en résulte accroît la sécrétion d'aldostérone et est ainsi un des éléments de la conservation rénale du sodium.

Réciproquement, lors des surcharges en sodium avec ou sans injection de minéralo-corticoïdes, l'appareil juxta-glomérulaire se dégranule (67). Le contenu du rein en rénine diminue (62). L'activité rénine plasmatique est supprimée (132)(12). La sécrétion d'aldostérone diminue, ce qui est un des facteurs de la fuite urinaire du sodium.

On comprend ainsi pourquoi un bilan sodé positif par l'hypersécrétion d'aldostérone, due à l'adénome surrénalien, s'accompagne d'une activité rénine plasmatique nulle. Les biopsies rénales faites au cours de syndromes de Conn ont confirmé qu'il existait bien une dégranulation de l'appareil juxta-glomérulaire (73).

Nous avons dit qu'un problème très important était de distinguer l'hyperaldostéronisme primaire des hyperaldostéronismes secondaires dus à l'administration de diurétiques ou à une sténose de l'artère rénale.

Dans ces deux derniers cas, l'activité rénine plasmatique est élevée. Cette augmentation, au cours

de l'administration de diurétiques, est le reflet de la réponse physiologique du système rénine-angiotensine-aldostérone à la déplétion sodée. Dans le second cas, l'augmentation de l'activité rénine plasmatique (92) traduit le mécanisme fondamental qu'est la sécrétion inappropriée de rénine (94) due à la lésion occlusive de l'artère rénale. Par là même, elle prouve l'authenticité du retentissement hémodynamique de cette sténose artérielle et annonce sa curabilité chirurgicale possible.

Au cours du syndrome de Conn, la suppression de l'activité rénine plasmatique résiste aux stimuli habituels de la sécrétion de rénine : position debout, régime sans sel (25) et même grossesse (90)(5).

La valeur de la suppression de l'activité rénine plasmatique au cours du syndrome de Conn a été confirmée dans nos observations (Tableau III).

(Cf. page 65)

Ces résultats confirment la valeur de la mesure de l'activité rénine plasmatique pour le diagnostic d'hyperaldostéronisme primaire.

Il faut néanmoins remarquer qu'une activité rénine plasmatique très faible, mais décelable, a été constatée dans trois observations (III, IV, V). D'autre part, de telles valeurs sont fréquemment rencontrées au cours de l'hypertension artérielle essentielle, aussi bien dans le laboratoire du service que dans d'autres groupes (30)(66). Nous reviendrons sur la signification de ces activités rénine plasmatique basses chez l'hypertendu artériel.

L'observation VI permet d'expliquer le mécanisme de cette suppression de l'activité rénine plasmatique :

L'expansion des compartiments plasmatiques et extra-cellulaires est, selon toute vraisemblance, la cause de la suppression de la sécrétion de la rénine au cours de l'aldostéronisme primaire.

T A B L E A U III

	Tension artérielle (en mm Hg)		Activité rénine plasmatique (en ng/l/min.)		Aldostérone (A) et Tétrahydro-aldostérone (THA) (en µg/24 h.)	
	avant	après chirurgie	avant	après chirurgie	avant	après chirurgie
Obs. I	210 / 140	165 / 110 24 mois après	-----	9,7 12 mois après	A 13 - 16 THA 40 - 80	5 30
Obs. II	250 / 130	140 / 90 18 mois après	0 - 1,9	14 11 mois après	A 38 - 40 - 30 THA 100 - 80 - 100	12 - 9 40 - 20
Obs. III	270 / 150	230 / 140 6 mois après	2,8	144 6 mois après	A 70 THA 200	9 50
Obs. IV	200 / 140	140 / 100 3 mois après	7	33 7 semaines après	A 24 THA 60	10 60
Obs. V	250 / 150	250 / 150	4,1	-----	A 20 THA 80	-----
Obs. VI	165 / 110		0		THA 227,5 Sécrétion d'aldostérone : 920	

L'aldostérone elle-même ne peut en être le facteur, puisque, administrée en perfusion intra-veineuse brève, elle n'abaisse pas l'activité rénine plasmatique chez l'homme (55).

Par contre, une déplétion sodée intense par voie rénale (105) ou extra-rénale (95) élève immédiatement l'activité rénine plasmatique. Or, en assurant simultanément l'expansion du volume plasmatique par une perfusion de dextran ou d'albumine désodée, on supprime la sécrétion de rénine que devrait entraîner la déplétion sodée (105).

Au cours du syndrome de Conn, la suppression de l'activité rénine plasmatique témoigne d'un bilan sodé positif avec expansion des compartiments plasmatique et extra-cellulaire.

D - INVESTIGATIONS APPARENTEES INDIRECTES.

Les méthodes de dosage de l'activité rénine plasmatique n'étant pas encore de pratique courante, on a cherché une méthode d'exploration plus simple, mais indirecte, du système rénine - angiotensine au cours du syndrome de Conn.

Dans ce but, KAPLAN et SILAH (76) ont proposé d'étudier la réponse pressive des hypertendus à une dose standard d'angiotensine. Ils pensent que, dans les sténoses de l'artère rénale, où la sécrétion de rénine est augmentée, la réactivité vasculaire à l'angiotensine est diminuée.

Dans l'hyperaldostéronisme primaire, au contraire, la réponse pressive à l'angiotensine est accrue.

Ces faits ont été confirmés par d'autres auteurs (64).

Cependant, ce test ne peut être qu'un appoint

au diagnostic ; il ne saurait remplacer la recherche du signe biologique essentiel de la maladie qu'est l'hyperaldostéronurie avec suppression de l'activité rénine plasmatique.

= IV =

L' HYPOTHÈSE DE CONN

A - L'hypothèse qu'a formulée CONN (24 bis)(25)(26) repose sur l'apparente coïncidence de trois pourcentages :

1°)- A l'autopsie, 20 % des sujets atteints d'hypertension artérielle considérée comme essentielle présentent des adénomes surrénaliens, proportion nettement supérieure à celle qui est obtenue lors de la vérification anatomique de sujets non hypertendus.

2°)- 20 % des hypertendus artériels "essentiels" ont une courbe d'hyperglycémie provoquée de type prédiabétique.

3°)- 20 % des hypertendus considérés comme essentiels ont une activité rénine plasmatique très basse, ne se relevant pas sous l'influence des stimuli habituels que sont l'orthostatisme ou le régime sans sodium.

B - Pour CONN, ce sont vraisemblablement là trois caractères d'une même maladie : la découverte d'une activité rénine plasmatique effondrée doit faire rechercher un adénome surrénalien, même si les autres caractères cliniques ou biologiques classiques de l'hyperaldostéronisme primaire manquent, et, en particulier, même si l'hypokaliémie est absente.

De ce fait, 20 % des hypertendus artériels dits "essentiels" pourraient être des hyperaldostéronismes primaires normokaliémiques, qui se traduiraient par l'association d'une aldostéronurie élevée et d'une

activité rénine plasmatique supprimée.

C - Les constatations objectives ne confirment guère cette hypothèse :

1- CONN lui-même (28) tend actuellement à ramener ce pourcentage au chiffre plus modeste de 8 %.

2- LARAGH (84 bis) a étudié un groupe de 113 patients atteints d'hypertension artérielle bénigne considérée comme essentielle. 8 malades avaient une activité rénine plasmatique basse. Aucun d'entre eux ne présentait d'hypersecretion d'aldostérone, ni aucun autre signe qui puisse justifier une exploration chirurgicale des surrénales.

3- Par ailleurs, deux communications ont fait état de 3 malades chez lesquels l'intervention, décidée devant une activité rénine plasmatique très basse, n'a pas permis de découvrir d'adénome. Toutefois, il existait histologiquement une hyperplasie nodulaire des surrénales.

4- LIDDLE (48) a pu étudier avec précision le caractère significatif ou non de l'effondrement de l'activité rénine plasmatique sur un groupe de 100 malades hypertendus.

90 d'entre eux étaient des hypertendus considérés comme "essentiels" et normokaliémiques. Dans ce groupe, 3 patients réunissaient les critères proposés par CONN : suppression de l'activité rénine plasmatique et augmentation de la sécrétion d'aldostérone : l'intervention chirurgicale n'a trouvé aucun adénome surrénalien.

Dans le second groupe, les 10 patients étaient hypokaliémiques, donc beaucoup plus suspects d'hyperaldostéronisme primaire : 5 seulement réunissaient les deux critères de Conn. 4 d'entre eux s'avérèrent porteurs d'un adénome de la surrénale.

L'ensemble de ces travaux démontre clairement

que l'adénome aldostérone-sécrétant est une affection rare dans le cadre de l'hypertension artérielle, mais qu'il est possible de découvrir parmi des hypertendus essentiels un certain nombre de malades dont l'activité rénine plasmatique est très basse ou nulle, alors même qu'ils n'ont pas de tumeur surrénalienne.

D - Quelle signification peut-on donner à l'effondrement de l'activité rénine plasmatique, chez un hypertendu ?

1 - Elle peut être due à un régime anormalement salé : ceci souligne la nécessité, avant tout dosage, de contrôler les apports sodiques qui ne doivent pas dépasser 100 mEq/24 h. pendant les cinq jours qui précèdent le dosage, et de compléter cette étude par un nouveau dosage pratiqué après cinq jours de régime désodé (avec apport de Na de 10 à 20 mEq/24 h. au maximum), pour vérifier l'absence de toute ascension de l'activité rénine plasmatique.

Il est, de plus, bien préférable de mesurer celle-ci en orthostatisme.

Ainsi pourra-t-on éviter de surestimer le nombre d'hypertendus artériels à activité rénine plasmatique basse.

2 - Elle peut aussi témoigner d'un type particulier d'hypertension artérielle :

KUCHEL et coll. (80), étudiant 29 hypertendus essentiels, ont montré que, chez 11 patients, l'activité rénine plasmatique ne s'élevait pas sous l'influence de l'orthostatisme et du régime sans sel.

Les mêmes malades n'élevaient pas leur activité rénine plasmatique après l'administration intraveineuse de l'hypotenseur puissant qu'est le diazoxide.

4 de ces malades avaient une sécrétion d'aldostérone élevée, due à un adénome découvert chez deux

d'entre eux, les deux autres n'étant pas encore opérés lors de la publication.

7, par contre, avaient une sécrétion d'aldostérone normale : ces 7 malades se caractérisaient par une élévation plus importante de la glycémie après injection du diazoxide. Leur tachycardie était moindre et leur kaliémie était en moyenne plus basse que pour des sujets répondant par une élévation de l'activité rénine plasmatique à l'injection de l'hypotenseur.

Il semble concevable de distinguer, au sein de la population des hypertendus dits "essentiels", un groupe particularisé par de tels caractères hémodynamiques et biologiques.

3 - Elle peut traduire enfin une anomalie enzymatique de la surrénale, aboutissant à une hypersécrétion d'hormone minéralo-corticoïde, responsable d'un bilan sodé positif, d'une activité rénine plasmatique nulle et d'une hypertension artérielle (5).

Cette anomalie, soupçonnée d'abord par SUTHERLAND et LAIDLAW (128), a été localisée au niveau de la 17 - hydroxylation par BIGLIERI et coll. (6).

L'administration de dexaméthasone, en freinant la sécrétion d'A.C.T.H., est susceptible de diminuer l'hyperproduction d'hormone minéralo-corticoïde. Par cette thérapeutique, BIGLIERI et SUTHERLAND ont, chacun pour leur part, guéri leurs malades.

4 - Enfin, dans tous ces cas, il importe de s'assurer avec le plus grand soin de l'absence de toute prise de réglisse, de "coco" ou d'"antésite", ainsi que de produits similaires qui contiennent de l'acide glycyrrhétinique : ce composé, en effet, possède des propriétés minéralo-corticoïdes aboutissant à un tableau biologique identique à celui du

syndrome de Conn : hypokaliémie avec hyperkaliurèse, activité rénine plasmatique supprimée. Mais l'excrétion urinaire d'aldostérone est basse, puisque l'excès de minéralo-corticoïdes est exogène (28).

= V =

CONCLUSIONS

Trois faits nous paraissent devoir être dégagés de cette étude :

A - L'hypertension artérielle symptomatique du syndrome de CONN peut revêtir des caractères de malignité, tant cliniques, évolutifs, qu'histologiques, avec nécrose fibrinoïde.

B - Faire le diagnostic d'hyperaldostéronisme primaire équivaut à poser l'indication d'une exploration chirurgicale pour exérèse de la tumeur.

Or, cette intervention est délicate.

C'est pourquoi nous avons insisté sur l'importance du traitement par les spironolactones : il a le double intérêt de reconstituer un stock potassique normal et de contrôler remarquablement les chiffres tensionnels, permettant ainsi de conduire le patient à l'intervention dans les meilleures conditions.

Par ailleurs, s'il existe une contre-indication générale à la chirurgie, il constitue un moyen thérapeutique efficace : les spironolactones ont un effet hypotenseur sensiblement inférieur à celui des thiazides dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle. Elles ont, par contre, une action hypotensive spécifique chez les patients atteints d'hyperaldostéronisme primaire, comme le démontre notre observation VI.

Au cours des hypertensions artérielles de même mécanisme physio-pathologique (sécrétion excessive d'hormone minéralo-corticoïde), le même effet thérapeutique peut probablement être espéré. C'est d'ailleurs ce que nous avons observé chez un malade opéré sur la notion d'une activité rénine plasmatique très basse et chez lequel l'intervention chirurgicale n'a pas trouvé d'adénome : avec un an de recul, l'hypertension artérielle de ce patient est spécifiquement et parfaitement contrôlée par l'absorption de la seule spironolactone.

C - A la lecture de la littérature et à partir des faits observés chez les malades du service du Professeur MILLIEZ, le diagnostic de syndrome de CONN nous semble devoir être étayé par trois tests biologiques :

1 - La constatation d'une activité rénine plasmatique supprimée, c'est-à-dire inférieure à 5 ng/l/min., mesurée en position debout, et à deux reprises, chez des sujets soumis depuis trois jours à un régime désodé apportant moins de 20 mEq/24 h..

2 - L'existence d'une excrétion urinaire de tétra-hydro-aldostérone supérieure à 60 µg/24 h., contrôlée par deux dosages successifs, sur des patients soumis à un régime normalement salé (100 mEq/24 h.).

3 - Comme l'ont proposé LAULER (82) et BIGLIERI (5), la surcharge en ClNa, qui se montre incapable de diminuer l'hyperaldostéronurie au cours du syndrome de Conn, constitue le troisième test : il affirme l'existence de la tumeur et le caractère non freinable de sa sécrétion.

Ces trois tests sont utiles et nécessaires.

Ils ne doivent pas faire oublier que la simple confrontation de la kaliémie avec la kaliurèse a per-

mis d'évoquer le diagnostic de syndrome de Conn chez tous les malades rapportés dans cette étude.

VU & PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur
de l'Académie de Paris,

J. ROCHE

Le Doyen de la Faculté
de Médecine,

G. BROUET

Le Président
de la thèse,

P. MILLIEZ

BIBLIOGRAPHIE

REFERENCES

- 1 - ASSEN (H.), SIMMONS (J.L.), WOODS (J.W.) - Renal vein renin and juxta glomerular activity in sodium depleted subjects.- *Circulat. Res.* 1965, 17, 130.
- 2 - BARTTER (F.C.), GANN (D.S.) - On the hemodynamic regulation of the secretion of aldosterone.- *Circulation*, 1960, 21, 1016.
- 3 - BEAULIEU (E.), BOELL (P.), SIGUIER (F.), JAYLE (M.F.) - Metabolic observation in a case of primary hyperaldosteronism.- *J. clin. Endocr.* 1959, 19, 1061.
- 4 - BIGLIERI (E.G.), FORSHAM (P.H.) - Studies on the expanded extra cellular fluid and responses to various stimuli in primary aldosteronism.- *Amer. J. Med.* 1961, 30, 564.
- 5 - BIGLIERI (E.G.), SLATON (P.E.), SCHAMBELAN (M.), KRONFIELD (S.J.) - Hypermineralo-corticoidism.- *Amer. J. Med.*, 1968, 45, 170.
- 6 - BIGLIERI (E.G.), HERRON (M.A.), BRUST (N.) - 17-hydroxylation deficiency in man.- *J. Clin. Invest.* 1966, 45, 1946.
- 7 - BIRON (P.), CHRETIEN (M.), KOIW (E.), GENEST (J.) - Effects of angiotensin infusions on aldosterone

and electrolyte excretion in normal subjects and patients with hypertension and adrenocortical diseases.- Brit. Med. J. 1962, 1, 1569.

- 8 - BIRON (P.), KOIW (E.), NOWACZYNSKI (W.), BROUILLET (J.), GENEST (J.) - The effects of intravenous infusions of val 5 angiotensine II, and other presser agents on electrolytes and corticosteroides, including aldosterone.- J. Clin. Invest. 1961, 40, 338.
- 9 - BOCK (K.D.), GROSS (F.) - Renin and angiotensin tachyphylaxis.- Circulat. Res. 1961, 9, 1044.
- 10 - BOUCHER (R.), VEYRAT (R.), DE CHAMPLAIN (J.), GENEST (J.) - New procedures for measurement of human plasma angiotensin, and renin activity levels.- Canad. Med. Ass. J. 1964, 90, 194.
- 11 - BRICAIRE (H.), LEPRAT (J.) - Position actuelle du problème des hyperaldostéronismes primaires. - Métabolisme de l'eau et des électrolytes, 1963, 5, 37.
- 12 - BROWN (J.J.), DAVIES (D.L.); LEVER (A.F.), ROBERTSON (J.I.) - Variations in plasma renin concentration in several physiological and pathological states.- Canad. Med. Ass. J. 1964, 90, 201.
- 13 - BROWN (J.J.), DAVIES (D.L.), LEVER (A.F.), ROBERTSON (J.I.) - Influence of sodium deprivation and loading on the plasma renin in man.- J. Physiol. 1964, 173, 408.
- 14 - BROWN (J.J.), DAVIES (D.L.), LEVER (A.F.), ROBERTSON (J.I.) - Plasma renin in hypertension and in a patient with oversecretion of ADH.- J. Endocr. 1965, 32, 5.

- 15 - BROWN (J.J.), PEART (W.S.) - The effect of angiotensin on urin flow and electrolyte excretion in hypertensive patients.- Clinical Sc. 1962, 22, 1.
- 16 - COHEN (R.S.), SEVERANCE (R.C.), WRITING (E.G.), LUNDBERG (G.D.) - A study of the juxtaglomerular body in primary aldosteronism.- Ann. Intern. Med. 1965, 62, 569.
- 17 - CONN (J.W.) - Primary aldosteronism, a new clinical syndrome. - J. Lab. Clin. Med. 1955, 45, 3.
- 18 - CONN (J.W.) - Evolution of primary aldosteronism as a highly specific clinical entity.- J.A.M.A. 1960, 172, 1650.
- 19 - CONN (J.W.) - The evolution of primary aldosteronism from 1954 to 1960.- Acta Endocr. 1960, 50, 65.
- 20 - CONN (J.W.) - Primary aldosteronism, versus hypertensive disease with secondary aldosteronism.- Rev. Progress. Horm. Res. 1961, 27, 389.
- 21 - CONN (J.W.) - Aldosteronism and hypertension.- Arch. Int. Med., 1961, 107, 813.
- 22 - CONN (J.W.) - Aldosteronism in man : some clinical and climatological aspects.- J.A.M.A. 1963, 183, 871.
- 23 - CONN (J.W.) - Clinical characteristics of primary aldosteronism from analysis of 145 cases.- Amer. J. Surgery 1964, 107, 159.
- 24 - CONN (J.W.) - Plasma renin activity in primary

aldosteronism.- J.A.M.A. 1964, 190, 222.

24 bis- CONN (J.W.) - Hypertension, the potassium ion and impaired carbohydrate tolerance.- New Engl. J. Med. 1965, 273, 1135.

25 - CONN (J.W.), COHEN (E.L.), ROVNER (D.R.) - Suppression of plasma renin activity in primary aldosteronism.- J.A.M.A. 1964, 190, 213.

26 - CONN (J.W.), COHEN (E.L.), ROVNER (D.R.), NESBIT (R.M.) - Normokaliemic primary aldosteronism.- J.A.M.A. 1965, 193, 200.

27 - CONN (J.W.), KNOPF (R.F.), NESBIT (R.M.) - Primary aldosteronism : present evaluation of its clinical characteristics, and of the results of surgery. Aldosterone.- Blackwell, Ed., Oxford, 1964, 327.

28 - CONN (J.W.), ROVNER (D.R.); COHEN (E.L.) - Licorice - induced pseudo-aldosteronism.- J.A.M.A. 1968, 205, 492.

29 - CONN (J.W.), ROVNER (D.R.), COHEN (E.L.) - Normal and altered function of the renin - angiotensin - aldosterone system in man.- Ann. Intern. Med. 1965, 63, 266.

30 - CREDITOR (M.C.), LOSCHKY (U.K.) - Plasma renin activity in hypertension.- Amer. J. Med. 1967, 43, 371.

31 - CROCKER (D.W.), NEWTON (R.A.), MAHONEY (Z.M.), HARRISON (J.H.) - Hypertension due to primary renal ischemia. Correlation of glomerular cells counts with clinico-pathological findings in 25 cases.- New. Engl. J. Med. 1962, 267, 794.

- 32 - DAVIS (J.O.) - Aldosterone and angiotensin.-
J.A.M.A. 1964, 188, 1062.
- 33 - DAVIS (J.O.), CARPENTER (C.), AYERS (C.R.),
HOLMAN (J.), BAHN (R.) - Evidence for secretion of an aldosterone-stimulating hormone by the kidney.- J. Clin. Invest. 1961, 40, 684.
- 34 - DAVIS (J.O.), HARTROFT (P.M.), TITUS (E.O.),
CARPENTER (C.C.) - The role of the renin angiotensin system in the control of aldosterone secretion.- J. Clin. Invest. 1962, 41, 378.
- 35 - DE BONO (E.), PEART (W.S.), BROWN (J.J.) et coll.- Action of angiotensin in man.- Clinical Sc. 1963, 25, 123.
- 36 - DEL GRECO (F.) - Effect of valin 5 angiotensin II of on excretion of water and salt in primary and secondary hypertension.- Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 1961, 107, 943.
- 37 - DELORME (P.), GENEST (J.) - Hyperaldostéronisme primaire. Une revue de la littérature médicale de 1955 à Juin 1958. - Union Méd. Canada 1959, 88, 3.
- 38 - DEROT (M.), GUEDON (J.), TRAD (J.) - Renseignements fournis par le test à l'angiotensine de Kaplan dans l'exploration des hypertensiones d'origine rénale. - J. Urologie, 1964, 70, 723.
- 39 - DEROT (M.), MAUVAIS-JARVIS (P.), LEGRAIN (M.) - Exploration hormonale dynamique de 16 cas d'hypertension artérielle dont deux syndromes de Conn par adénomes cortico-surrénaux.- Ann. Endocr. 1963, 24, 957.
- 40 - DEROT (M.), MAUVAIS-JARVIS (P.), PASQUALINI (J.

P.), GUEDON (J.), CORMIER (J.M.), LEGRAIN (H.) -
Hyperaldostéronisme primaire : problèmes diag-
nostiques et thérapeutiques. A propos de qua-
tre syndromes de Conn.- Presse Méd. 1964, 72,
2901.

- 41 - DESSERTENNE (F.), DUBOST (C.), WIART (J.P.),
LEGENDRE (H.) - Syndrome de Conn dû à un adé-
nome surrénalien.- Presse Méd. 1963, 71, 1527.
- 42 - DUCROT (H.) - Action de la rénine et de l'angio-
tensine sur le fonctionnement du rein.- Actua-
lités Néphrologiques, Flammarion, éd., Paris,
1964, 73.
- 43 - DUPASQUIER (E.) - Un cas de syndrome de Conn
asymptomatique.- Schwz. Med. Wschr. 1965, 95,
226.
- 44 - DUPASQUIER (E.) - A propos d'un cas de syndrome
de Conn : le diagnostic différentiel des hyper-
aldostéronismes à l'aide des épreuves fonction-
nelles dynamiques.- Helvetia Medica Acta 1964,
31, 426.
- 45 - FARRELL (G.) - Regulation of aldosterone secre-
tion.- Physiol. Rev. 1958, 38, 709.
- 46 - FAURE (H.), JUNOD (J.P.), DE LUNA (J.), VAYSSE
(J.), MERY (J.P.) - A propos de deux nouveaux
cas de syndrome de Conn. - Semaine des Hôp.
1964, 40, 185.
- 47 - FINNERTY (F.A.) - Hemodynamics of angiotensin
in man. - Circulat. Res. 1962, 25, 255.
- 48 - FISHMAN (L.M.), KUCHEL (G.), LIDDLE (G.W.),
MICHELAKIS (A.M.), GORDON (R.D.), CHICK (W.T.) -
Incidence of primary aldosteronism uncomplicated

"essential" hypertension.- J.A.M.A. 1968, 205, 497.

- 49 - FONTAINE (R.), LANG (G.); HIEBEL (G.) - Hyperaldostéronisme avec hypertension artérielle grave par tumeur bénigne de la surrénale (Syndrome de Conn). - Guérison complète six ans après l'opération.- Presse Méd. 1965, 73, 1109.
- 50 - GADRAT (J.), DELAUDE (A.), JORDA (M.F.), MOREAU (G.) - Syndrome de Conn avec adénome cortico-surrénalien. Action de la spiro lactone SC9420.- Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris 1962, 113, 541.
- 51 - GARST (J.B.), SHUMWAY (N.P.), SCHWARTZ (H.), FARRELL (G.L.) - Aldosterone excretion in essential hypertension.- J. Clin. Endocr. Metabol. 1960, 20, 1351.
- 52 - GAUNT (R.), ULSAHER (G.J.), CHART (J.J.) - Aldosterone and hypertension.- Arch. Int. Pharmacodyn. 1957, 110, 114.
- 53 - GENEST (J.), BIRON (P.), KOIW (E.), NOWACZYNSKI (W.), CHRETIEN (M.), BOUCHER (R.) - Adrenocortical hormones in human hypertension and their relation to angiotensin.- Circulat. Res. 1961, 9, 775.
- 54 - GENEST (J.), BIRON (P.), CHRETIEN (M.), BOUCHER (R.), KOIW (E.) - Blood angiotensin levels in normal subjects and hypertensive patients.- J. Clin. Invest. 1962, 41, 1360.
- 55 - GENEST (J.), DE CHAMPLAIN (J.), BOUCHER (R.), VEYRAT (R.), KOIW (E.) - Les relations physiologiques entre le système rénine-angiotensine et l'aldostérone.- Path. Biol., 1965, 13, 1024.

- 56 - GENEST (J.), BOUCHER (R.), DE CHAMPLAIN (J.), VEYRAT (R.) - Studies on the renin-angiotensin system in hypertensive patients.- Canad. Medic. Ass. J. 1964, 90, 263.
- 57 - GENEST (J.), KOIW (E.), NOWACZYNSKI (W.), LEBOEUF (G.) - Further studies on urinary aldosterone in human arteriel hypertension.- Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 1958, 97, 676.
- 58 - GERAL (J.P.) - Progrès récents dans l'étude du système rénine-angiotensine.- Rev. Méd. Toulouse, 1965, 1.
- 59 - GOLDBERG (M.), MC CURDY (D.K.) - Hyperaldosteronism and hypergranularity of the J.G. cells in renal hypertension. - Ann. Int. Med. 1963, 59, 24.
- 60 - GROLLMAN (A.) - Antihypertensive and pressor agents of renal origin.- Canad. Med. Ass. J. 1964, 90, 299.
- 61 - GROSS (F.) - Renal and extrarenal actions of aldosterone.- Experientia 1961, 17, 57.
- 62 - GROSS (F.), SCHAECHTELIN (G.), BRUNNER (H.), PETERS (G.) - The role of the renine angiotensin system in blood pressure regulation and kidney function.- Canad. Med. Ass. J. 1964, 90, 258.
- 63 - GROSS (F.) - Physiologie pathologique du système rénine-angiotensine.- Journées médicales annuelles de Broussais. - L'Expansion Sc., éd., Paris, 1964, 157.
- 64 - GREDT (L.), G-... (L.), SCHAELET (L.P.) et LEFEBURE (P.) - Intérêt de la mesure de la

volémie dans l'hypertension artérielle. - Acquisitions médicales récentes. Journées médic. annuelles Broussais - Expansion Sc., éd. 1967, p. 233.

- 65 - GUEDON (J.), CORMIER (J.M.), WITCHITZ (S.), SLAMA (R.), RASCH (S.) - Hypertension sévère par adénome de Conn. Etude clinique et biologique.- Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1964, 115, 205.
- 66 - GUNNELLS (J.C.), BATH (N.M.), SODE (J.), ROBINSON (R.R.) - Primary aldosteronism. - Arch. Intern. Medic. 1967, 120, 568.
- 67 - HARTROFT (P.M.), HARTROFT (W.S.) - Studies on renal juxtaglomerular cells variations produced by sodium chloride and desoxycorticosterone acetate.- J. Exp. Med. 1953, 97, 415.
- 68 - HARTROFT (W.S.), HARTROFT (P.M.) - New approaches in the study of cardiovascular disease : aldosterone, renine hypertension and juxtaglomerular cells. - Fed. Proc. 1961, 20, 845.
- 69 - HATT (P.Y.), DURAND (M.), BERJAL (G.) - L'appareil juxta-glomérulaire du rein et la zone glomérulée de la cortico-surrénale dans l'hypertension expérimentale du rat. Microscopie électronique et optique.- Journées médicales annuelles de Broussais - L'Expansion Sc., éd., Paris, 1964, 221.
- 70 - HEBERT (J.G.), GENEST (J.) et coll. - Etude sur l'hyperaldostéronisme primaire.- Union Méd. du Canada, 1963, 92, 3.
- 71 - HELMER (O.M.) - Renin activity in blood from patients with hypertension. - Canad. Med. Ass. J. 1964, 90, 221.

- 72 - HOUDAS (Y.) et FAVAREL-GARRIGUES (J.C.) - Régulation physiologique de la sécrétion d'aldostérone.- Path. & Bio. 1963, 11, 779.
- 73 - ITSKOWITZ (H.D.), HILDRITCH (D.A.), DELLERS (A.M.), BLAKEMORE (W.) - The granularity of the J.G. cells in human HTA. - Amer. Int. Med. 1963, 59, 8.
- 74 - KAPLAN (H.M.), BARTTER (F.C.) - The effects of ACTH angiotensin II and various precursors on biosynthesis of aldosterone by adrenal slices.- J. Clin. Invest. 1962, 41, 715.
- 75 - KAPLAN (N.M.) - Primary aldosteronism with malignant HTA.- New Engl. J. Med. 1963, 269, 1282.
- 76 - KAPLAN (N.M.), SILAH (J.G.) - The effect of angiotensin II on the blood pressure in humans with hypertensive disease.- J. Clin. Invest. 1964, 43, 659.
- 77 - KAPLAN (N.M.), SILAH (J.G.) - A new approach to the differential diagnosis of renovascular hypertension.- New Engl. J. Med. 1964, 271, 536.
- 78 - KEITH (N.M.), WAGENER (A.P.) and BARKER (N.W.) - Some different types of essential hypertension: their course and prognosis.- Amer. J. Med. Sci. 1939, 197-332.
- 79 - KIRKENDALL (W.M.), FITZ (A.), AMSTRONG (M.C.) - Hypokaliemia and diagnosis of HTA. - Dis. Chest. 1964, 45, 337.
- 80 - KUCHEL (D.), FISHMAN (L.M.), LIDDLE (G.W.), MICHELAKIS (A.) - Effect of diazoxide on plasma renin activity in hypertensive patients.- Ann.

Int. Med. 1967, 67, 791.

- 81 - LAIDLAW (J.C.), YENDT (E.R.), GORNALL (A.G.) -
HTA caused by artery occlusion simulating
primary aldosteronism.- Canad. Med. Ass. J.
1964, 90, 321.
- 82 - LARAGH (J.H.) - Relation of aldosterone secre-
tion to hypertensive vascular disease.-
Circulat. Res. 1961, 9, 792.
- 83 - LARAGH (J.H.), ANGERS (M.), KELLY (W.) and
LIBERMAN (S.) - Hypertensive agents and pressor
substance. The effects of epinephrine angio-
tensive II and others on the secretory rate of
aldosterone in man. - J.A.M.A. 1960, 3, 234.
- 84 - LARAGH (J.H.), CANNON (P.J.), AMES (R.P.) -
Interactions between aldosterone secretion,
sodium and potassium balance, and angioten-
sine activity in man : studies in hypertension
and cirrhosis.- Canad. Med. Ass. J., 1964, 90,
248.
- 84 bis - LARAGH (J.H.), SEALEY (J.E.), SOMMERS (S.C.)-
Patterns of adrenal secretion and urinary excre-
tion of aldosterone and plasma renin activity
in normal and hypertensive subjects.- Circulat.
Res. 1966, 19 (Supp. 1), 158.
- 85 - LARAGH (J.H.), VLIICK (S.), JARISZEWICZ (V.),
DEMING (O.B.), KELLY (W.G.) and LIBERMAN (S.) -
Aldosterone secretion in primary and malignant
HTA.- J. Clin. Invest. 1960, 39, 1091.
- 86 - LARAGH (J.H.), VLIICK (S.), JARISZEWICZ (V.),
KELLY (W.G.) and LIBERMAN (S.) - Electrolyte
metabolism and aldosterone secretion in benign
and malignant HTA. - Amer. Int. Med. 1960, 53,
259.

- 87 - LAULER (D.P.) - Preoperative diagnosis of primary aldosteronism. - Amer. J. Med. 1966, 41, 855.
- 88 - LEGRAIN (M.), MAUVAIS-JARVIS (P.) et coll.-
Etude clinique, électrolytique et humorale d'un cas d'hyperaldostéronisme par adénome cortico-surrénalien.- Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris 1962, 113, 201.
- 89-90 - LIDDLE (G.W.), BLEDSOE (J.), COPPAGE (W.S.Jr.)-
A familial renal disorder simulating primary aldosteronism but with negligible aldosterone secretion. - The aldosterone, ed. by E.F. Beau-
lieu & P. Robert - 1964, Blackwell, ed., Oxford, 353, 375.
- 91 - LUETSCHER (J.A.) - Primary aldosteronism : obser-
vations in six cases, and review of diagnostic
procedure. - Medicine 1964, 43, 437.
- 92 - MACH (R.S.) & MULLER (A.F.) - Les hyperaldosté-
ronismes primaires.- Actualités néphrologiques,
Flammarion, éd., Paris, 1961, 223.
- 93 - MERIEL (P.), SUC (J.M.), GERAL (J.P.), SALVADOR
(M.), TON THAT HUNG et PONTONMER (G.) - Dosage
biologique de l'angiotensine. Résultats préli-
minaires dans les états oedémateux et dans l'hy-
pertension artérielle. - J. Urol. Néphrol. 1964,
70, 716.
- 94 - MENARD (J.), MEYER (P.) et MILLIEZ (P.) - L'hy-
pertension d'origine rénale ; sécrétion inap-
propriée de rénine.- Presse Méd. 1967, 75,
2083.
- 95 - MENARD (J.), BOUCHER (R.), GENEST (J.) - Appli-
cations of a micro-méthod of measurement of

plasma renin activity. - Clin. Res. 1966, 14, 491.

96 - MEYER (P.) - Le système rénine-angiotensine.-
Path. et Biol. 1965, 13, 934.

97 - MEYER (P.), ALEXANDRE (J.M.) et MILLIEZ (P.) -
Variations de la rénine plasmatique au cours
de l'orthostatisme.- J. Urol. Néphrol. 1965,
71, 1107.

98 - MEYER (P.), ALEXANDRE (J.M.), DEVAUX (C.),
LEROUX-ROBERT (C.) et MILLIEZ (P.) - Activité
rénine plasmatique dans l'hypertension arté-
rielle humaine. I- Résultats en fonction de
l'étiologie chez 261 hypertendus.- Bull. Mém.
Soc. Méd. Hôp. Paris 1966, 117, 557.

99 - MEYER (P.), ECOIFFIER (J.), ALEXANDRE (J.M.),
DEVAUX (C.), GUIZE (L.), MENARD (J.), BIRON
(P.) et MILLIEZ (P.) - Pronostic value of
plasma renin activity in renovascular hyper-
tension.- Circulation 1967, 36, 570.

100 - MEYER (P.), FRITEL (D.) et MILLIEZ (P.) -
Hypertension artérielle et hyperaldostéronisme.-
Entretiens de Bichat, Méd., 1965, Paris.

101 - MEYER (P.), FRITEL (D.), PASCALINI (S.R.),
SCHAISON (G.), MIGNON (F.), SAMARCQ (P.),
LARRIEU (H.) et MILLIEZ (P.) - HTA et hyper-
aldostéronisme. A propos de deux observations
de syndrome de Conn. Intérêt du dosage de la
rénine plasmatique. - Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp.
Paris 1965, 116, 365.

102 - MEYER (P.), FRITEL (D.), PASQUALINI (J.P.),
SCHAISON (G.), MIGNON (F.), SAMARCQ (P.),
MARRIEU (H.) et MILLIEZ (P.) - Hypertension

artérielle et hyperaldostéronisme.- Bull. Mém.
Soc. Méd. Hôp. Paris 1965, 116, 365.

- 103 - MEYER (P.), MENARD (J.), ALEXANDRE (J.M.),
DEVAUX (C.), DRUET (P.) et MILLIEZ (P.) -
L'activité rénine plasmatique dans l'hyperten-
sion artérielle avec adénome cortico-surrénal
(Syndrome de Conn). - Presse Méd. 1966, 74,
1577.
- 104 - MEYER (P.), MENARD (J.) et ALEXANDRE (J.M.) -
Le système rénine-angiotensine. Rôle physiolo-
gique et pathologique. - Actualités néphrologi-
ques de l'Hôpital Necker, 1966 - Flammarion, éd.,
Paris.
- 105 - MEYER (P.), MENARD (J.), ALEXANDRE (J.M.),
WEIL (B.) - Correlation between plasma renin,
hematocrit and natriuresis. - Rev. Canad. Biol.
1966, 25, 111.
- 106 - MEYER (P.), MENARD (J.), DEVAUX (C.) et MILLIEZ
(P.) - Mécanisme de la sécrétion de la rénine.-
Path. et Biol. 1968, 16, 491.
- 107 - MILLIEZ (P.) - Les hypertension artérielles
chirurgicalement curables.- Méd. Int. 1966,
593.
- 108 - MILLIEZ (P.) et MEYER (P.) - Diagnostic et trai-
tement du syndrome de Conn.- Actual. Cardiol.
et Angéiol. Intern. 1965, 4, 257.
- 109 - MILLIEZ (P.), MEYER (P.), SAWARQ (P.) - Le
syndrome de Conn. Etude analytique de neuf
observations. Acquisitions médicales récentes.-
Journées Méd. Annuelles de Broussais-La Charité.
L'Expansion Sc., éd., Paris, 1965, 27.

- 110 - MORAN (W.), GOETZ (F.C.), MELBY (J.), ZIMMERMANN (B.), KENNEDY (B.) - Primary aldosteronism without adrenal tumor.- Amer. J. Med. 1960, 28, 638.
- 111 - MULLER (A.F.), MANNING (E.L.), HODLER (J.) - Hypokaliëmia, aldosterone excretion and primary aldosteronism.- Schweiz. Med. Wschr. 1963, 93, 1215.
- 112 - MYASNIKOV (A.L.), GUERASSIMOVA (E.N.) - La maladie hypertensive et l'aldosterone.- Mallatic Cardiovascolari 1960, 1, 301.
- 113 - PASQUALINI (J.R.), BEUVE-MERY (P.) et MEYER (P.) - Production et excretion des corticostéroïdes dans les hyperaldostéronismes primaires.- Path. et Biol. 1968, 16, 517.
- 114 - PASQUALINI (J.R.), MAUVAIS-JARVIS (P.), LEGRAIN (M.) et coll.- Etude des différents corticostéroïdes dans un cas d'hyperaldostéronisme primaire. - Ann. d'Endocrinologie 1964, 25, 437.
- 115 - PASQUALINI (J.R.), MEYER (P.), SAMARCQ (P.), FRITEL (D.), JAYLE (M.P.), MILLIEZ (P.) - Corticostéroïdes urinaires et surrénales dans un cas de syndrome de Conn.- Rev. Franç. Et. Clin. Biol. 1964, 9, 865.
- 116 - PASQUALINI (J.R.) - Méthode de détermination de l'aldostérone de la tétra-hydro-aldostérone et des 18 hydroxycorticoides.- Ann. Biol. Cl. 1968, 23, 251.
- 117 - PINDANER (M.A.), ITSKOVITZ (H.D.) - Renal biopsy in hyperaldosteronism.- Amer. J. Cardiol. 1964, 14, 553.

- 118 - PITCOCK (J.A.), HARTROFT (P.M.), NEWMARK (L.N.) -
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. (N.Y.) 1959, 100, 868.
- 119 - ROMANI (J.D.) - L'hyperaldostéronisme primaire.
Syndrome de Conn. - Cah. Coll. Méd. 1964, 5,
503.
- 120 - SALVADOR (M.), TON THAT HUNG, CONTE (J.) -
Perfusion d'angiotensine II dans l'exploration
de l'HTA : Test de Kaplan et Silah.- Rev. Méd.
Toulouse 1965, 1, 325.
- 121 - SCHWARTZ (J.), CLOCH (R.) et KELLY (S.) -
Aldostérone et HTA.- Journées Méd. Ann. de
Broussais - La Charité - L'Expansion, éd.,
Paris, 1964, 209.
- 122 - SHAMMA (A.H.), GODDARD (J.W.), SOMMERS (S.C.) -
Study of adrenal status in hypertension. -
J. Chronic. Dis. 1958, 8, 587.
- 123 - SHERWIN (R.) - Present status of pathology of
adrenal gland in hypertension.- Amer. J. Surg.
1964, 107, 137.
- 124 - SIGUIER (F.), BEAULIEU (E.), HIOCO (D.), BETOUR-
NE (C.R.), ROBEL (P.) et DUBOST (C.H.) - Premier
cas français d'hyperaldostéronisme primaire par
adénome cortico-surrénalien (Syndrome de Conn).-
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris 1958, 109, 113.
- 125 - SLATON (P.E.) and BIGLIERI (E.C.) - Hyperten-
sion and hyperaldosteronism of renal and
adrenal origin.- Amer. J. Med. 1965, 38, 324.
- 126 - SMITH WICK (R.H.), KINSEY (D.), WHITELAW (G.S.) -
Surgical treatment of hypertensive primary
aldosteronism. A review of 13 cases.-
New-Engl. J. of Med. 1962, 266, 160.

- 127 - STANBURY (S.W.) - International Symposium on aldosterone. General discussion.- Churchill, ed., London, 1958.
- 128 - SUTHERLAND (D.), RUSE (J.L.), LAIDLAW (J.C.) - Hypertension, increased aldosterone secretion and low plasma renin activity relieved by dexamethasone.- Canad. Med. Ass. J. 1966, 95, 1109.
- 129 - TCHERDAKOFF (P.) et MILLIEZ (P.) - Hypertension artérielle et hyperaldostéronisme secondaire.- Revue du Prat. 1964, 14, 2325.
- 130 - TOBIAN (L.) - Interrelationship of electrolytes JG cells and hypertension.- Physiol. Rev. 1960, 40, 280.
- 131 - TOBIAN (L.) - Sodium renal arterial distension and the juxta glomerular apparatus.- Canadian Med. Ass. J. 1964, 90, 160.
- 132 - VENNING (E.H.), DYRENFURTH (J.), DOSSETOR (J.B.), BECK (J.C.) - Essential hypertension and aldosterone. - Circulation 1961, 23, 168.
- 133 - VEYRAT (R.), DE CHAMPLAIN (J.), BOUCHER (R.), KOIW (E.) et GENEST (J.) - Le rôle du système rénine angiotensine dans la régulation du métabolisme du sodium chez l'homme.- Schweiz. Med. Wschr. 1964, 94, 914.
- 134 - VEYRAT (R.), BRUNNER (A.R.), MANNING (B.L.) et MULLER (A.F.) - Confrontation de l'action pressive de l'angiotensine, du taux de l'activité de la rénine plasmatique et de l'aldostéronurie chez l'homme. - Première réunion du Club. intern. sur l'HTA, Broussais, 1966 - Expansion Sc., éd., Paris.

- 135 - WARREN (B.) and DOLINSKY (M.) - Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1966, 123, 911.
- 136 - WEIL (B.) - Les hyperaldostéronismes.- Feuilletts du Prat. 1968, 33, 129.
- 137 - ZIMMERMANN (B.), MORAN (W.H.), ROSENBERG (J. C.), KENNEDY (B.J.) and FREY (R.J.) - Physiology and surgical problem in the management of primary aldosteronism.- Am. Surg. 1959, 150, 653.
- 138 - Proceedings of the international symposium on angiotensin, sodium and hypertension (Quebec, October 1963) - Canad. Med. Ass. J. 1964, 90, 151.

